

**Université de Sherbrooke**

**Imagerie cardiaque par  
tomographie d'émission par positrons  
chez le rat**

par

**Etienne Croteau**

**Département de Médecine Nucléaire et Radiobiologie**

**Mémoire par article présenté à la Faculté de médecine**

**En vue de l'obtention du grade**

**Maître ès Science (M.SC.)**

**Décembre 2003**



Library and  
Archives Canada

Bibliothèque et  
Archives Canada

Published Heritage  
Branch

Direction du  
Patrimoine de l'édition

395 Wellington Street  
Ottawa ON K1A 0N4  
Canada

395, rue Wellington  
Ottawa ON K1A 0N4  
Canada

*Your file    Votre référence*

*ISBN: 0-494-00239-5*

*Our file    Notre référence*

*ISBN: 0-494-00239-5*

#### NOTICE:

The author has granted a non-exclusive license allowing Library and Archives Canada to reproduce, publish, archive, preserve, conserve, communicate to the public by telecommunication or on the Internet, loan, distribute and sell theses worldwide, for commercial or non-commercial purposes, in microform, paper, electronic and/or any other formats.

The author retains copyright ownership and moral rights in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

#### AVIS:

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque et Archives Canada de reproduire, publier, archiver, sauvegarder, conserver, transmettre au public par télécommunication ou par l'Internet, prêter, distribuer et vendre des thèses partout dans le monde, à des fins commerciales ou autres, sur support microforme, papier, électronique et/ou autres formats.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

---

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this thesis.

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de cette thèse.

While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the thesis.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.

  
**Canada**

## Table des matières

<b>LISTE DES ILLUSTRATIONS ET TABLEAUX.....</b>	<b>III</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS .....</b>	<b>IV</b>
<b>RÉSUMÉ .....</b>	<b>.</b>
<b>INTRODUCTION: .....</b>	<b>1</b>
<b>1 - Principes de la TEP .....</b>	<b>4</b>
1.1 - Production d'éléments avec émission de positrons .....	4
1.2 - Paramètres du tomographe animal .....	5
<b>2 - Les radiotraceurs cardiaques .....</b>	<b>8</b>
2.1 - Définition.....	8
2.2 - Paramètres principaux des radiotraceurs cardiaques .....	9
2.3 - Autres paramètres des radiotraceurs cardiaques .....	12
<b>3 - Biodistribution des radiotraceurs .....</b>	<b>12</b>
3.1 - Biodistribution du $^{18}\text{F}$ -FDG .....	12
3.2 - Biodistribution de $^{13}\text{N}$ - $\text{NH}_3$ .....	14
<b>4 - Perfusion myocardique (K1) .....</b>	<b>16</b>
4.1 - Modèle cinétique à trois compartiments du $^{13}\text{N}$ - $\text{NH}_3$ .....	16
<b>5 - La physiologie cardiaque .....</b>	<b>19</b>
5.1 - Action des agents anesthésiants sur le cœur .....	19
5.2 - Artères coronaires.....	22
5.3 - Nomenclature des parois cardiaques .....	23
5.4 - Réorientation cardiaque TEP.....	24
<b>6 - Imagerie myocardique avec le tomographe animal.....</b>	<b>25</b>
6.1 - Acquisition dynamique.....	25
6.2 - Acquisition volumique .....	27
6.3 - Acquisition myocardique synchronisée.....	29
<b>7 - Reconstruction d'images.....</b>	<b>33</b>
<b>8 - Évaluation cardiaque par différentes méthodes .....</b>	<b>34</b>
<b>ARTICLE (1) .....</b>	<b>40</b>
<b>ARTICLE (2) .....</b>	<b>41</b>
<b>1 - Optimisation des protocoles techniques.....</b>	<b>42</b>
<b>2 - Analyses statistiques.....</b>	<b>46</b>
<b>3 - Discussion et perspective d'avenir .....</b>	<b>50</b>

<b>CONCLUSION .....</b>	<b>55</b>
<b>GLOSSAIRE DES TERMES .....</b>	<b>64</b>
<b>Annexe 2 Protocole du mode Synchronisé au <sup>18</sup>F-FDG (article2) .....</b>	<b>73</b>

### Liste des illustrations et tableaux

Figure 1 - Principe du tomographe par émission de positron .....	5
Figure 2 - Tomographe animal par émission de positrons de Sherbrooke 2003 .....	7
Figure 3 - Biodistribution du $^{18}\text{F}$ -FDG.....	13
Figure 4 - Biodistribution du $^{13}\text{N}$ - $\text{NH}_3$ .....	14
Figure 5 - Modèle cinétique du $^{13}\text{N}$ - $\text{NH}_3$ .....	16
Figure 6 - Courbe myocardique typique de $^{13}\text{N}$ - $\text{NH}_3$ .....	17
Figure 7 - Activité du système nerveux central sur le rythme cardiaque chez l'homme ..	20
Figure 8 - Artères coronaires du ventricule gauche .....	22
Figure 9 - Nomenclature des parois du myocarde.....	23
Figure 10 - Réorientation cardiaque, SA HLA, VLA .....	24
Figure 11 - Principe de l'acquisition myocardique dynamique (schéma humain).....	25
Figure 12 - Acquisition dynamique d'un cœur de rat au $^{13}\text{N}$ - $\text{NH}_3$ (coupe transaxiale) ....	26
Figure 13 - Image myocardique en coupe transaxiale.....	27
Figure 14 - Cœur de rat au $^{18}\text{F}$ -FDG .....	28
Figure 15 - Myocarde en télé-diastole et télé-systole .....	29
Figure 16 - Image volumique synchronisée .....	30
Figure 17 - Image TEP de cœur réorienté en télé-diastole et télé-systole chez le rat .....	32
Tableau 1 - Revue de la littérature sur la méthode des microsphères chez le rat.....	38

## Liste des abréviations

$\alpha$  : particule alpha

$\beta^+$  : Particule Bêta plus ou positron

C : Carbone

F : Fluor

FDG : Fluorodéoxyglucose

FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche

HLA : Réorientation grand axe horizontal

IRM : Imagerie par résonance magnétique

K1 : Constante de perfusion myocardique

ML-EM : «Maximum Likelihood Expectation Maximization»

MeV : Mega électron volt

n : neutron

N : Azote

NH<sub>3</sub> : Ammoniaque

p : proton

PSC : Perfusion sanguine coronarienne

QGS : «Quantitative Gated SPECT»

RVC : Réserve de vasodilatation coronarienne

TDM (CT) : Tomographie axiale ou tomodensitométrie

TEM (SPECT) : Tomographie d'émission monophotonique

TEP : Tomographie d'émission par positrons

**SA : Réorientation petit axe**

**VLA : Réorientation grand axe vertical**

## RÉSUMÉ

Dans le cadre de ce travail de recherche, les objectifs étaient de mettre au point et de valider des méthodes d'investigation cardiaque chez le rat anesthésié par tomographie d'émission par positrons. L'imagerie nucléaire dispose de plusieurs outils pour les études cardiaques cliniques. Nous avons travaillé de façon à appliquer nos connaissances cliniques actuelles aux petits animaux.

Ce mémoire se divise en deux parties qui visaient deux objectifs distincts. 1) Mettre au point un protocole d'examen à l'effort et au repos chez le rat sous anesthésie avec le radiotracer  $^{13}\text{N}$ -ammoniaque ( $\text{NH}_3$ ), un agent qui permet d'évaluer la perfusion cardiaque. 2) Valider l'utilisation d'un logiciel clinique pour déterminer la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) chez le rat, à l'aide de la Tomographie d'émission par positrons (TEP) animale en mode synchronisé avec le  $^{18}\text{F}$ -fluorodéoxyglucose (FDG).

Le premier objectif avait comme hypothèse de base l'énoncé suivant : L'isoflurane augmente le rythme cardiaque lors de la respiration spontanée chez le rat en métabolisme basal et la perfusion coronarienne augmente proportionnellement avec le rythme cardiaque. Le projet soumis était de mettre en évidence les caractéristiques des agents anesthésiants sur la physiologie cardiaque (rythme et dilatation coronarienne). L'analyse de la perfusion myocardique chez le rat anesthésié a été faite sous deux différents agents anesthésiants, le propofol et l'isoflurane, sur un mode d'étude cardiaque repos/effort. Les agents pharmacologiques qui ont été utilisés pour stimuler le cœur sont



la dobutamine et l'adénosine. Les résultats démontrent la faisabilité d'évaluer la réserve de vasodilatation cardiaque (RVC) (la perfusion coronarienne à l'effort divisée par la perfusion coronarienne au repos).

Le deuxième objectif de ce mémoire visait à valider l'utilisation d'un logiciel clinique d'analyse cardiaque, afin d'étudier la fonction ventriculaire gauche. La transposition d'un logiciel utilisé cliniquement à la technologie du tomographe animal nécessite un étalonnage entre le volume ventriculaire physique et le volume expérimental obtenu par le logiciel cardiaque QGS («Quantitative Gated SPECT»). La corrélation a été effectuée à l'aide d'une mire cardiaque représentant la paroi myocardique avec différents volumes ventriculaires. Une fois la corrélation avec un volume réel obtenue, nous avons comparé les valeurs de la fraction d'éjection de la TEP à celles obtenues par échocardiographie chez trois populations de rats, soit : les rats normaux, septiques et infarctés. Les résultats de la mire cardiaque permettent d'ajuster les facteurs de façon à ce qu'ils reflètent la réalité dans la détermination exacte des volumes ventriculaires. L'application du logiciel d'analyse cardiaque à la tomographie d'émission par positrons a permis de différencier un cœur de rat infarcté à celui d'un cœur de rat normal. Le logiciel cardiaque démontre une fiabilité croissante au fur et à mesure que les volumes ventriculaires augmentent.

En conclusion, le travail de ce mémoire démontre la faisabilité et l'utilité de l'analyse cardiaque chez le rat avec la TEP animale. L'anesthésie, qui est essentielle avec un modèle animal, est un facteur contrôlable dans l'analyse de perfusion cardiaque. L'utilisation d'un logiciel clinique d'analyse cardiaque est applicable pour l'évaluation de la fonction ventriculaire gauche chez le rat.

Mots clés : Médecine nucléaire, tomographie par émission de positron, perfusion myocardique, fonction cardiaque

## INTRODUCTION:

La tomographie d'émission par positron (TEP) est présente dans le domaine médical depuis le milieu des années 70. D'ailleurs, une des premières publications TEP porte sur l'application de la détection d'annihilation en coïncidence dans la reconstruction tomographique transaxiale (PHELPS et al., 1975). À cette époque, la principale limite de recherche et développement sur les caméras TEP était la puissance des ordinateurs. Trente ans plus tard, la place de la TEP dans le monde de l'imagerie médicale a grandement évoluée. Nous avons, au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS), deux caméras TEP dédiées à l'être humain et, depuis plus de huit ans, une caméra TEP pour les petits animaux. Le tomographe d'émission par positron animal a été développé et construit ici même, dans nos installations.

La photothérapie (LAPOINTE et al., 1999), l'échantillonnage sanguin (LAPOINTE et al., 1998), les performances de la caméra (MARRIOTT et al., 1994) ainsi que les algorithmes de reconstruction (SELIVANOV et al., 2001) ont été les champs principaux d'activités de la recherche avec la TEP animale de Sherbrooke. Une des premières publications sur l'application de la TEP animale dans notre département remonte en 1996 (LECOMTE et al., 1996) et portait sur les résultats initiaux.

La place de la TEP dans le domaine de la recherche est grandissante et en voici quelques exemples. L'étude neurologique chez le rat avec les récepteurs dopaminergiques dans le traitement de la schizophrénie est bien connue. Les radiotraceurs antagonistes et agonistes des récepteurs  $D_1$  marqués au  $^{11}C$  servent à examiner si une relation entre la liaison avec les récepteurs et l'apparition d'hypersensibilité existe (SANCI, HOULE, DASILVA, 2002). Un groupe de Californie à l'université de Los Angeles, travaille entre

autre sur les gènes reporteurs. En voici les grandes lignes: à l'aide d'un radiotraceur spécifique qui reconnaît une thymidine kinase, qui est spécifiquement exprimée par un virus préalablement injecté dans les cellules myocardiques, il nous est possible de suivre l'expression d'un gène couplé à ce reporteur de façon in-vivo (INUBUSHI et al., 2003, WU et al., 2002). Un autre des nombreux volets de l'utilité TEP animal est dans le domaine oncologique. La radiothérapie utilisant un radiotraceur, qui se lie aux récepteurs de somatostatine afin d'irradier les cellules tumorales, a été acceptée par le « Food and Drug Administration (FDA) » des États-Unis, et à St-Louis en 2001 la dosimétrie et la toxicité de  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-Y3-OCTREOTATE qui est un radiotraceur de ce type de radiothérapie a été publiée (LEWIS et al., 2001). De plus, même dans la division des accidents vasculaires (AV), il est possible de trouver profit. Au National Institute of Health (NIH) la biodistribution d'un radiotraceur qui ouvre les canaux de potassium de façon spécifique, est une nouvelle approche thérapeutique où seule la thrombolyse était disponible lors d'AV aiguë (KIESEWETTER et al., 2001). L'imagerie chez les petits animaux est de plus en plus importante dans l'investigation de nouvelle thérapie pharmacopée ainsi que dans l'étude de certaines maladies. La puissance des nouveaux ordinateurs ainsi que la miniaturisation des composantes électroniques nous permettent d'obtenir des technologies fiables, et une résolution au limite des lois physiques connues. La force de la TEP animale est d'obtenir des analyses reproductibles, fiables, intra-individus, sans nécessiter le sacrifice du sujet étudié. La TEP dédiée à l'humain possède déjà plusieurs méthodes d'analyse dans l'investigation du bilan cardiaque. L'utilisation de différents radiotraceurs rend possible l'évaluation de la contractilité cardiaque, de la réserve de vasodilatation coronarienne ainsi que du métabolisme des cellules

myocardiques. Le potentiel d'étude au niveau de la TEP animale cardiaque est important. Comme 1.1 millions d'Américains par année souffrira d'un infarctus du myocarde, que souvent les traitements de chimiothérapiques sont cardiotoxiques et que les chirurgies cardiaques sont dispendieuses, il est de notre devoir de nous pencher sur la question, afin d'obtenir des modèles d'analyses rapides et reproductibles. Le TEP animal de l'Université de Sherbrooke, avec sa résolution volumétrique de 14  $\mu$ l et son système sensible de détection, a la possibilité de prendre cette place dans le développement des essais pré-cliniques au niveau cardiaque. Nous devons appliquer des méthodes d'analyse chez un cœur de rat avec des facteurs limitatifs comme : des volumes ventriculaires petits, un rythme cardiaque élevé et, par le fait même, une clairance sanguine rapide. Nous avons mis à contribution nos connaissances actuelles de la technologie TEP chez l'homme et nous avons façonné les outils nécessaires pour devenir un incontournable dans le domaine de la recherche. La qualité de la TEP animale répond de plus en plus aux critères d'analyse cardiaque. Les études de contractilité, de détermination des volumes ventriculaires, de mesure de quantification de perfusion coronarienne, de détermination de la vasodilatation coronarienne ainsi que l'identification de zones nécrosées sont possibles avec l'imagerie cardiaque en TEP avec le tomographe d'émissions par positrons animal de l'Université de Sherbrooke.

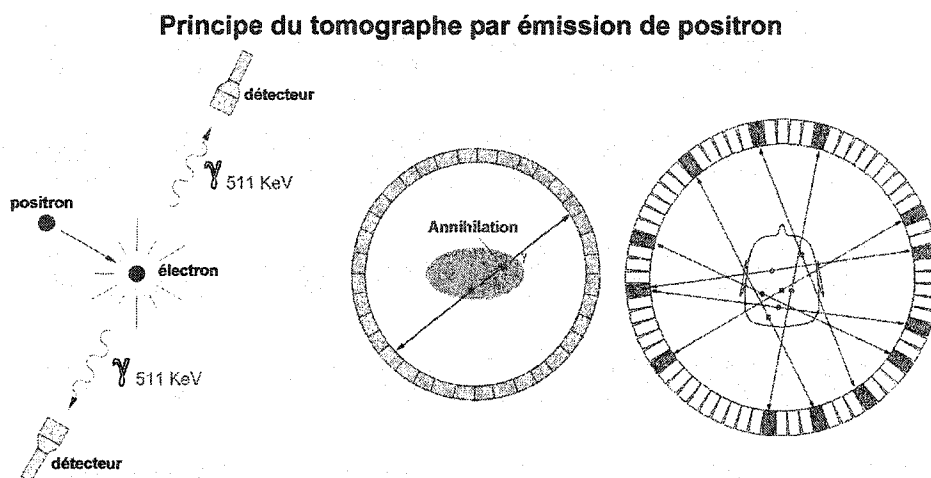
Nous ferons une rétrospective des principes de la TEP, des radiotraceurs cardiaques, de leur biodistribution, des modèles cinétiques, de l'anatomie et de la physiologie cardiaque, des types d'acquisition, de la reconstruction tomographique et nous terminerons par l'évaluation cardiaque avec différentes méthodes.

## 1 - Principes de la TEP

### 1.1 - Production d'éléments avec émission de positrons

Le principe d'imagerie en tomographie par émission de positrons commence par l'utilisation d'éléments qui émettent des positrons. Le cyclotron est l'appareil qui permet de produire ces éléments radioactifs. Le principe général du cyclotron (SAHA, 1998) est l'action des électroaimants qui créent des champs magnétiques et électriques. La création d'un champ électrique intermittent permet d'accélérer un atome d'hydrogène chargé négativement, alors que le champ magnétique lui donne une trajectoire circulaire. Lorsque la particule a acquis l'énergie cinétique désirée (10 à 19 MeV), elle est déviée à travers une feuille de carbone, ce qui retire son électron. La cible est ainsi bombardée par un faisceau de protons chargés positivement. Lorsque la cible reçoit le faisceau de protons énergétiques, il y a réaction nucléaire. Les éléments nouvellement créés subissent ensuite une synthèse chimique pour introduire l'élément radioactif dans la molécule biologique qui servira de véhicule pour se rendre à l'organe cible. Les produits radioactifs utilisés dans le cadre de ce mémoire sont le  $^{18}\text{F}$ -FDG et le  $^{13}\text{N}$ - $\text{NH}_3$ . La mise en image de la radioactivité (figure 1) se fait par la détection de photons de 511 keV émis suite à l'annihilation du positron avec un électron. La désintégration  $\beta^+$  (SAHA., 1998) représente la transmutation d'un proton en neutron et ne sera possible que si l'énergie de désintégration est supérieure à 1.022 MeV. La désintégration  $\beta^+$  produit toujours l'émission de deux photons (511 keV) d'annihilation diamétralement opposée. C'est la détection presque simultanée de ces photons par les détecteurs d'un tomographe qui correspond à un événement accepté. Lorsque l'événement répond aux critères

d'inclusion, il en résulte une ligne dans l'image (figure 1) qui est en cours d'acquisition (TURRKINGTON, 2001, FAHEY, 2002, DELBEKE, 2001, MELCHER, 2000, CORNET et VANDERHEYDEN, 2001, KNOLL, 1999). L'accumulation de ces lignes de coïncidence permet de former, par reconstruction tomographique, une image qui représente la distribution du radiotraceur selon la position détectée par les détecteurs.



**Figure 1 - Principe du tomographe par émission de positron**

Principe du tomographe par émission de positron. De gauche à droite. Émission de radioactivité par annihilation de positrons qui émet deux photons diamétralement opposés. Par la suite il y a détection simultanée par les détecteurs de la caméra des photons, ce qui résulte en une ligne de coïncidence. L'image formée est le résultat de plusieurs lignes de coïncidence cumulées.

Image modifiée de [http : //www.uphs.upenn.edu/~pet/pet/pet\\_ctr\\_guide.shtml](http://www.uphs.upenn.edu/~pet/pet/pet_ctr_guide.shtml)

### *1.2 - Paramètres du tomographe animal*

Notre caméra TEP animale (LECOMTE et al., 1996, MARRIOTT et al., 1994, LECOMTE et al., 1996) (figure 2) possède 512 détecteurs à base de photodiodes à avalanche qui détectent l'émission gamma. Ils sont distribués en deux anneaux composés de cristaux de BGO (germanate bismuth) et de LSO (oxyorthosilicate de lutétium). Cette caméra possède une résolution spatiale dans le plan transaxial de 2.1 mm x 2.1 mm et axial de 3.1 mm, donc une résolution volumique de 14  $\mu$ l lors du double échantillonnage

axial et radial. Le double échantillonnage radial se fait à l'aide de l'ouverture de l'anneau de détection (figure 2), et le double échantillonnage axial se fait par le recoupage d'images en déplacement de lit d'une longueur de 1.375 mm. La longueur visualisée par position de lit correspond à 10.5 mm axial. L'aire de visualisation, qui est le champ utile de la caméra, a un diamètre de 118 mm. L'imagerie cardiaque avec le tomographe animal à photodiodes à avalanche est adéquate pour les rats dont le poids est supérieur à 220 grammes (CROTEAU et al., 2003). Le cœur d'un rat de poids moyen, 350 grammes, représente grossièrement un cylindre fermé à une extrémité ayant un diamètre moyen de 1.2 cm et une longueur de 1.9 cm. L'acquisition dynamique se fait en coupe transaxiale et la résolution nous permet d'obtenir des courbes représentatives de la perfusion myocardique. Lors d'acquisitions volumiques, nous devons effectuer un balayage de trois positions subséquentes, afin de parcourir tout le volume du ventricule gauche, soit un balayage d'environ 2.4 cm.

Le tomographe d'émission par positrons animal de l'Université de Sherbrooke nous permet d'effectuer des acquisitions en mode liste. Ce mode recueille toutes les informations de détection spatiales des émissions radioactives avec des marqueurs de temps permettant d'inclure les coordonnées temporelles. Il devient alors possible d'obtenir des données très facilement malléables et de grande précision. De plus, l'enregistrement des ondes R, qui est un autre marqueur temporel, est possible lorsque le rythme cardiaque est synchronisé avec l'acquisition.



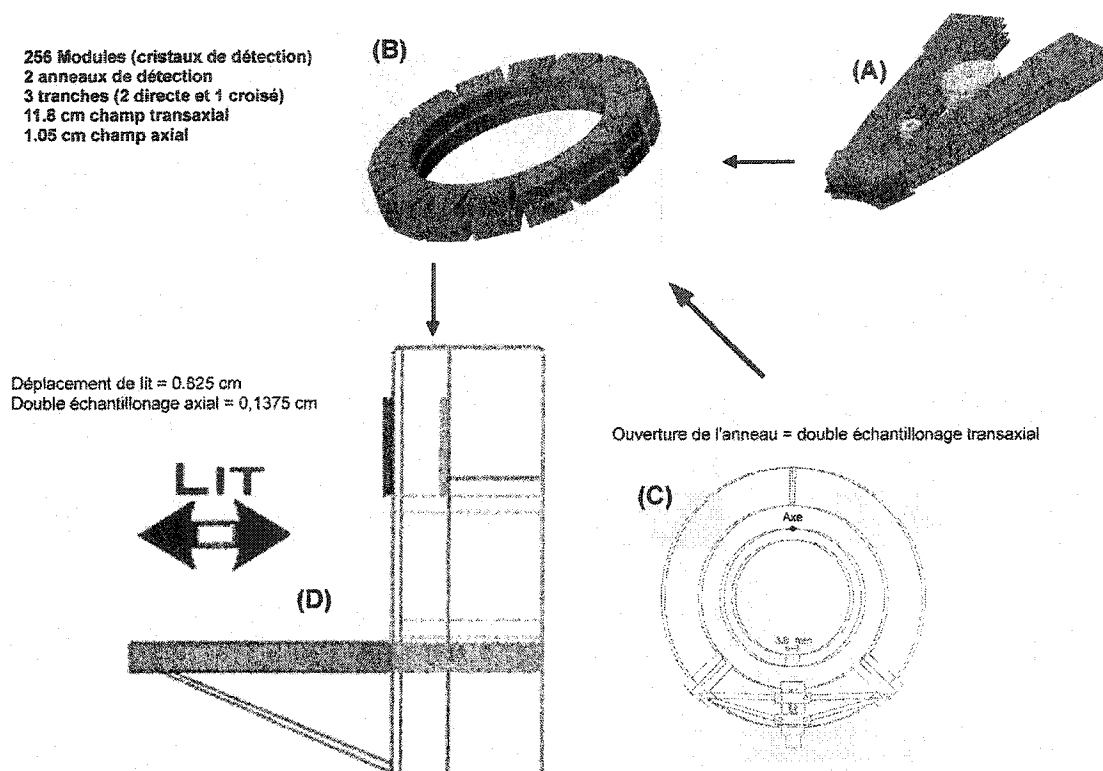


Figure 2 - Tomographe animal par émission de positrons de Sherbrooke 2003

Schémas des cristaux couplés à l'électronique frontale (A), qui composent les deux anneaux de détection (B). L'anneau s'ouvre et ferme permettant ainsi un double échantillonnage transaxial (C). Le sujet est placé au centre de la caméra et les déplacements de lit permettent d'augmenter le champ axial de la TEP(D).

## 2 - Les radiotraceurs cardiaques

### 2.1 - Définition

Un radiotraceur est une molécule biologique couplée à un élément radioactif. Généralement, le produit injecté par voie intraveineuse se distribue selon la pharmacocinétique de la molécule biologique. Le produit circule dans le système sanguin, avec ou sans transporteur, et entre dans la cellule cible soit par diffusion passive, par diffusion facilitée ou par transport actif. Une fois le produit entré dans la cellule, trois possibilités sont disponibles. La première est que le produit demeure intact dans la cellule, la seconde est qu'il diffuse et retourne dans le système sanguin. Finalement, le produit peut être métabolisé dans la cellule et éliminé sous forme de métabolites par les voies d'élimination, principalement le système urinaire et le système hépato-biliaire.

L'imagerie cardiaque de médecine nucléaire en TEP utilise des traceurs qui nous permettent d'évaluer la perfusion myocardique, la consommation en oxygène et en glucose, ainsi que l'évaluation de la fonction cardiaque, telle la fraction d'éjection gauche. La perfusion myocardique est étroitement reliée à la demande en énergie des cellules myocardiques. Une demande en nutriments et en oxygène dilate les vaisseaux coronariens et augmente le débit sanguin arrivant au myocarde. De plus, l'énergie métabolisée par les cellules myocardiques présente un lien direct avec l'apport d'oxygène et la performance des contractions. L'activité myocardique est répartie comme suit : 80% de la consommation d'oxygène est reliée au travail mécanique et 20 % est utilisée pour le maintien de l'intégrité cellulaire. Le cœur fonctionne avec les substrats principaux suivants : les acides gras libres, le glucose, le lactate, le pyruvate, les corps cétoniques

ainsi que les acides aminés. Les acides gras libres métabolisés représentent le substrat principal pour la production d'énergie myocardique. La consommation des substrats par le cœur est influencée par plusieurs facteurs. Un sujet à jeun favorise la consommation des acides gras par le cœur et laisse ainsi un organe, comme le cerveau, se nourrir de glucose. Un sujet en exercice physique favorise la consommation du glucose par le cœur, mais les muscles qui travaillent eux aussi sont avides de glucose, donc ils entrent en compétition les uns avec les autres. Il est possible d'augmenter la consommation de glucose par le cœur de façon artificielle. L'insuline fait entrer le glucose dans les cellules. L'utilisation d'une charge de glucose augmente le taux de sucre dans le sang ainsi que le taux d'insuline. Aussi, suite à l'administration d'une solution sucrée, le cœur favorisera la consommation de glucose, celui-ci étant une énergie peu coûteuse et disponible. Une autre méthode efficace pour obtenir une consommation de glucose stable est d'installer une perfusion continue d'insuline et de glucose dans le sang, de façon à simuler une disponibilité continue de glucose au cœur. Lors d'imagerie cardiaque, les méthodes mentionnées précédemment sont souvent utilisées.

## *2.2 - Paramètres principaux des radiotraceurs cardiaques*

La TEP utilise principalement trois radiotraceurs pour l'imagerie cardiaque (BERGMANN, 1998, PARKER, 2001, SCHWAIGER et HICKS, 1991). L'ammoniaque marqué à l'azote-13 (HUTCHINS et al., 1990, KUHLE et al., 1992, SHAH et al., 1985, SCHELBERT et al., 1981) permet d'évaluer la perfusion coronarienne, l'acétate marqué au carbone-11 (KLEIN et al., 2001, PORENTA et al., 1999, SCIACCA et al., 2001, BENTOURKIA et al, 2002) est aussi un radiotraceur de perfusion, mais qui permet

également de déterminer la consommation en oxygène. Finalement, le fluorodéoxyglucose (KNUUTI et al., 1992)(FDG) marqué au fluor-18 est un radiotraceur pour mesurer la consommation de glucose (CAMICI et DUTKA, 1999) dans les cellules cardiaques, tout en offrant la capacité de mesurer la contractilité cardiaque (DEPRE et al., 1999).

Voici, trois facteurs qui contribuent à la qualité de l'image finale avec la caméra TEP animale. Le premier critère est la portée du positron avant son annihilation. Plus celle-ci est grande, plus la désintégration survient loin du site d'émission de positron, ce qui altère la précision de l'endroit de l'objet détecté. Cette distance est proportionnelle à l'énergie du  $\beta^+$ . Le  $^{18}\text{F}$  avant son annihilation parcourt une distance moyenne de 0.54 mm. Le  $^{11}\text{C}$  a un parcours moyen de 0.92 mm avant son annihilation et le  $^{13}\text{N}$  a le parcours moyen le plus élevé, soit de 1.35 mm avant l'annihilation de son positron. Le  $^{18}\text{F}$ , le  $^{11}\text{C}$  et le  $^{13}\text{N}$  sont en ordre croissant d'énergie maximum de positrons. Le  $^{18}\text{F}$  est l'isotope le moins énergétique, par conséquent c'est celui qui dépose le moins d'énergie au site d'annihilation avec l'émission de ces photons.

Le deuxième critère est la demi-vie radioactive. Elle correspond au temps nécessaire pour que l'activité radioactive, qui est le nombre de désintégrations par seconde, soit diminuée de moitié. Idéalement, une demi-vie optimale est assez longue pour que le temps d'imagerie soit adéquat et suffisamment courte pour éviter l'irradiation inutile du sujet étudié. Le  $^{18}\text{F}$  a une demi-vie radioactive de 109 minutes, le  $^{11}\text{C}$  de 20 minutes, et le  $^{13}\text{N}$  de 10 minutes. Si nous retenons seulement la demie-vie

radioactive comme critère de sélection, le  $^{11}\text{C}$  carbone avec 20 minutes est l'isotope idéal. Cette demie-vie est adéquate pour des acquisitions d'ordre physiologique et/ou morphologique. Le  $^{13}\text{N-NH}_3$  qui possède une demie-vie radioactive de dix minutes est légèrement trop rapide, elle permet d'obtenir des images de qualité; par contre, un léger retard dans la procédure et la perte de radioactivité est rapidement non négligeable. Le  $^{18}\text{F}$  fluor avec une demie-vie radioactive de 110 minutes est celui qui décroît le plus lentement des radioisotopes cardiaques mentionnés précédemment, donc il est celui qui irradie le plus longtemps le sujet étudié.

Le troisième critère est la distribution du radiotraceur dans l'organe cible, soit le cœur. On cherche à obtenir un ratio élevé de la radioactivité dans l'organe comparativement à la distribution autour de celui-ci. Lorsque l'émission radioactive provient majoritairement de l'organe cible, la qualité de l'image s'améliore grâce à un meilleur contraste entre la cible et ce qui l'entoure. Donc, en tenant compte des trois critères du radiotraceur, soit l'énergie, la demi-vie radioactive et sa distribution, le  $^{18}\text{F}$ -FDG est le traceur de choix pour une image morphologique du myocarde ainsi que l'indicateur de consommation de glucose. Quant au  $^{13}\text{N-NH}_3$  et le  $^{11}\text{C}$ -acétate, ces radiopharmaceutiques produisent des images physiologiques de la perfusion myocardique. De plus, le  $^{11}\text{C}$ -acétate est un bon indicateur de consommation en oxygène de cellules myocardiques.

### *2.3 - Autres paramètres des radiotraceurs cardiaques*

Il est important de noter que plusieurs autres facteurs interviennent dans la qualité des images TEP. La présence de rayonnement diffusé, qui est l'acceptation d'une trajectoire de coïncidence déviée par un milieu diffusant. Plus le milieu est diffusant, plus la qualité de l'image diminue; l'atténuation, qui est l'arrêt d'une particule émise autrement que par le cristal de détection; la présence d'événements fortuits, dus à la détection de deux photons non issus d'une même désintégration et qui augmente proportionnellement avec la quantité de radioactivité; le temps mort, représentant la surcharge des circuits électroniques selon la quantité d'événements à traiter, ce qui ralentit la réponse pour l'intégration de nouvelles détections gamma; le pourcentage d'émission radioactive  $\beta^+$  du radiotraceur, les méthodes de reconstruction et le temps d'acquisition. Les facteurs mentionnés précédemment sont les principaux à être impliqués dans la qualité d'une image produite par la tomographie d'émission par positrons.

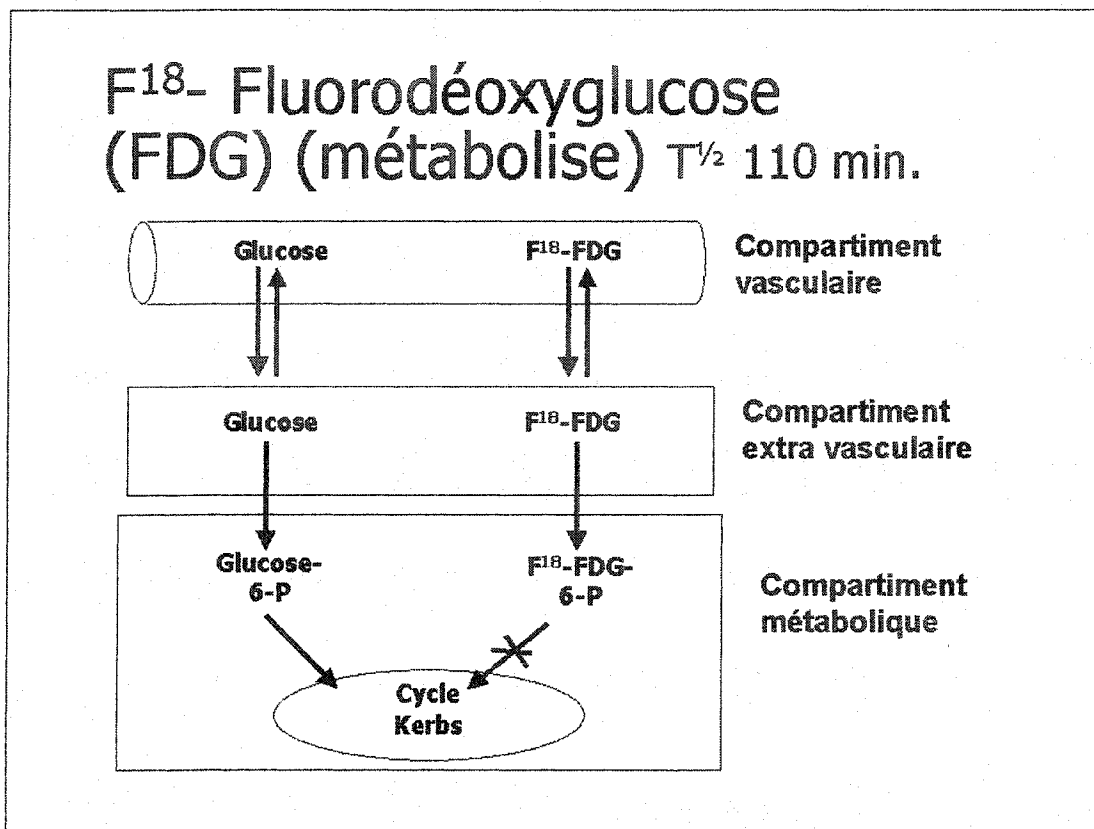
## **3 - Biodistribution des radiotraceurs**

### *3.1 - Biodistribution du $^{18}\text{F}$ -FDG*

Le deuxième article, traitant de l'utilisation d'un logiciel TEP pour la détermination de la fraction d'éjection, utilise le fluorodéoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG) (figure 13). Le radiotraceur est emprisonné dans la cellule cardiaque par l'hexokinase qui phosphoryle le  $^{18}\text{F}$ -FDG. Le  $^{18}\text{F}$ -FDG -phosphorylé reste dans la cellule jusqu'à décroissance radioactive, dans la mesure où l'activité de l'enzyme glucose-6 phosphatase est faible, ce qui est le cas dans le cœur. L'élimination sanguine de ce dérivé du glucose

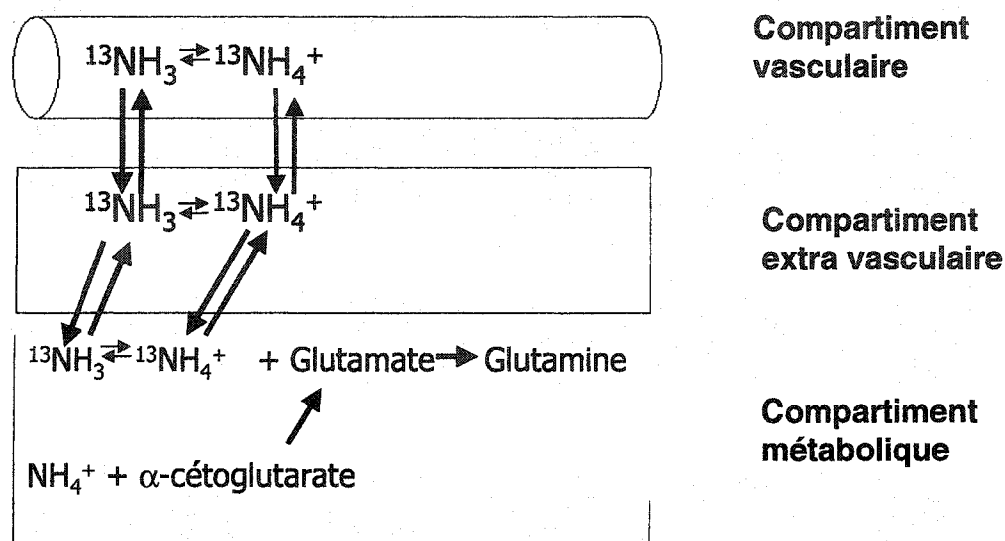
se fait principalement par voies urinaires. Les reins différencient le  $^{18}\text{F}$ -FDG du glucose, de cette façon, il extrait le  $^{18}\text{F}$ -FDG sanguin qui n'est pas entré dans les cellules.

### Biodistribution du $^{18}\text{F}$ -FDG



**Figure 3 - Biodistribution du  $^{18}\text{F}$ -FDG**

Le glucose et le  $^{18}\text{F}$ -FDG ont sensiblement le même comportement dans la circulation sanguine (compartiment vasculaire); par contre, une fois sorti de l'espace vasculaire (compartiment extra-vasculaire et métabolique), le glucose est métabolisé dans le cycle de Krebs de la cellule myocardique, mais pas le  $^{18}\text{F}$ -FDG.

3.2 - Biodistribution de  $^{13}\text{N-NH}_3$  $^{13}\text{N-NH}_3$  (perfusion)  $T_{1/2}$  10.0 min.Figure 4 - Biodistribution du  $^{13}\text{N-NH}_3$ 

L'ammoniaque et l'ion ammonium sont continuellement en échange, peu importe le compartiment dans lequel ils sont. Le couple ammoniaque et ion ammonium circule dans le sang (compartiment vasculaire), sort de l'espace vasculaire (compartiment extra-vasculaire et métabolique) et sera métabolisé ou pas.

L'azote( $^{13}\text{N}$ )- $\text{NH}_3$  est un radiotraceur qui représente bien la perfusion sanguine des cellules myocardiques. Lors de l'injection de l'ammoniaque (figure 4) dans le système veineux, le couple ammoniaque et ion ammonium circule dans le sang. Lorsqu'il entre dans les artères coronaires pour la première fois, une grande quantité de la solution d'ammoniaque entre dans les cellules myocardiques de façon proportionnelle à l'apport sanguin avec ces nutriments. Étant donné que l'ammoniaque possède une extraction de premier passage (quantité de nutriments du compartiment vasculaire qui entre dans la



cellule) élevée, elle représente bien la perfusion tissulaire. Le passage s'effectue principalement par diffusion passive. L'ammoniaque est principalement métabolisée par voie de synthèse de la glutamine.

#### 4 - Perfusion myocardique (K1)

##### 4.1 - Modèle cinétique à trois compartiments du $^{13}\text{N-NH}_3$

L'utilisation du modèle à trois compartiments de Muzik (figure 6) (MUZIK et al., 1993), avec la TEP  $^{13}\text{NH}_3$ , sert à déterminer la perfusion sanguine coronarienne (PSC). Les valeurs exprimées en ml/min/g proviennent de la densité avec l'extraction au premier passage. La densité du tissu myocardique a été déterminée à 1.042 gramme de tissu par millilitre de tissu (MUZIK et al., 1993) et le produit de perméabilité de surface de l'ammoniaque pour l'extraction de premier passage est uniquement relié par la perfusion (MUZIK et al., 1993). Nous sommes donc en mesure d'assumer que la constante  $K_1$ , du modèle cinétique de MUZIK, est directement proportionnelle à la perfusion sanguine coronarienne (« myocardial blood flow » MBF =  $K_1$ ).

#### Modèle cinétique pour du $\text{NH}_3$

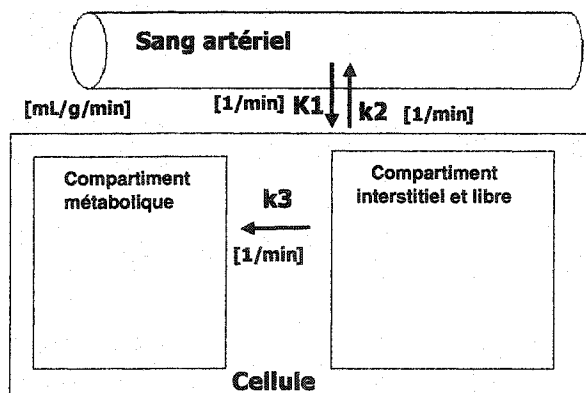
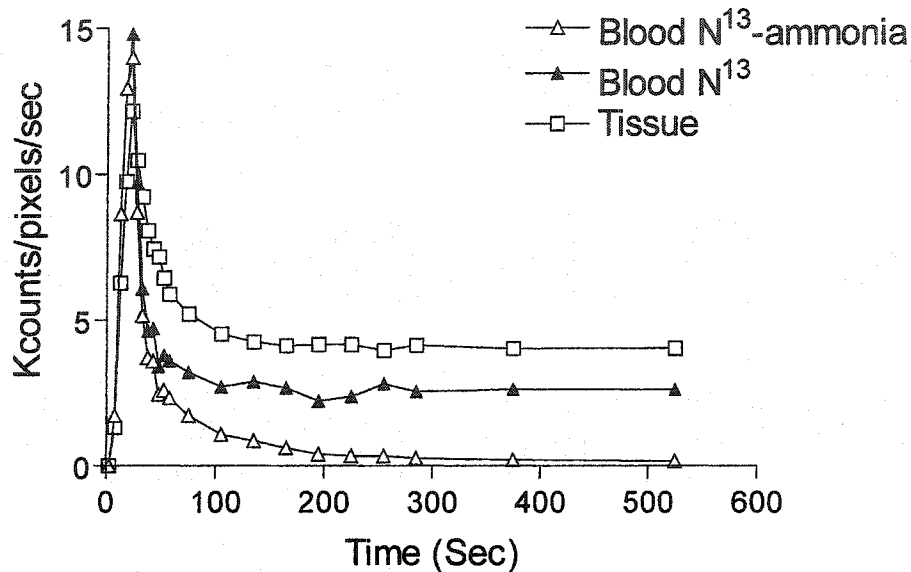


Figure 5 - Modèle cinétique du  $^{13}\text{N-NH}_3$

Modèle cinétique à trois compartiments qui décrit l'extraction et la rétention de l'ammoniaque dans le tissu myocardique.  $K_1$  et  $k_2$  sont les constantes qui reflètent l'échange de l'ammoniaque entre le système sanguin avec le compartiment interstitiel et libre;  $k_3$  représente l'ammoniaque métabolisé qui reste dans la cellule.

Le K1, perfusion sanguine coronarienne, est déterminé par un modèle mathématique qui tient compte principalement de deux courbes (figure 7).



**Figure 6** - Courbe myocardique typique de  $^{13}\text{N-NH}_3$

Courbe dynamique typique de l'activité sanguine et myocardique lors de l'injection de  $^{13}\text{NH}_3$ . La courbe d'activité sanguine(▲)qui est corrigée pour la présence des métabolites dans le sang (Δ) et une courbe d'activité tissulaire (□) reflètent le comportement de l'ammoniac.

Une courbe qui représente l'activité sanguine,  $^{13}\text{N}$  radioactif (▲). Cette courbe est déterminée à l'aide d'une région d'intérêt sur la cavité ventriculaire gauche. La courbe d'entrée sanguine peut être corrigée pour la présence des métabolites radioactifs(Δ) à l'aide d'une multiplication par une courbe qui exprime la clairance sanguine du  $^{13}\text{N-NH}_3$ . La deuxième courbe d'intérêt, est celle de l'activité tissulaire(□), elle est prise à l'aide d'une région d'intérêt sur le tissu myocardique. Cette courbe inclut le myocarde avec une quantité de sang.

La validation du modèle à trois compartiments du  $^{13}\text{N-NH}_3$  a été faite avec le  $\text{O}^{15}\text{-H}_2\text{O}$  (BOL et al., 1993), un modèle à un compartiment. Le  $\text{O}^{15}\text{-H}_2\text{O}$  est le traceur de référence pour la perfusion d'un organe. L'utilisation de  $\text{O}^{15}\text{-H}_2\text{O}$  par contre, donne des images de perfusion de piètre qualité, il faut donc utiliser un autre radiotraceur pour localiser le cœur (exemple  $\text{O}^{15}\text{-CO}$ ). De plus, la demi-vie radioactive est courte, ce qui rend les procédures plus complexes.

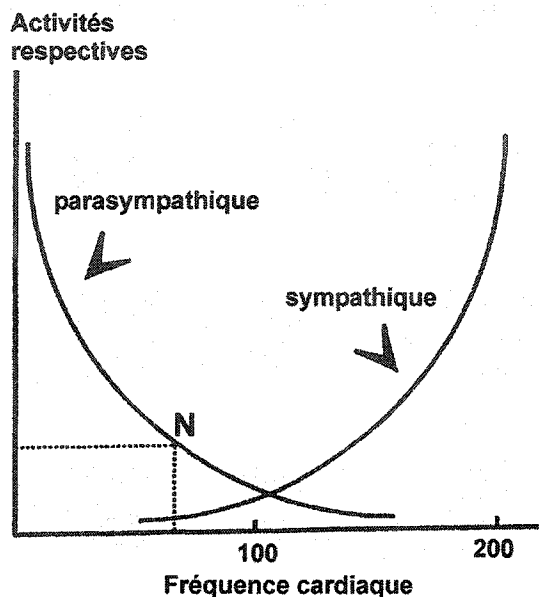
## 5 - La physiologie cardiaque

Le cœur est un muscle qui, en se contractant, pousse une certaine quantité de sang dans la circulation systémique (grande circulation). La fonction primaire de ce sang est de répondre à la demande en oxygène et en nutriments de toutes sortes exigés par les cellules du corps entier. La physiologie cardiaque est une machinerie complexe qui est très bien régulée. L'imagerie cardiaque en médecine nucléaire se concentre principalement sur le ventricule gauche, car c'est le plus important au niveau de la dimension et de la force de contraction. Le sang qui en sort est celui qui alimente la circulation systémique. Le ventricule droit, qui est un système à basse pression, est moins souvent un site pathologique, les parois sont minces et peu visibles en TEP.

### *5.1 - Action des agents anesthésiants sur le cœur*

Les études TEP cardiaques chez le rat se font sous anesthésie. Pour mieux comprendre l'action des agents anesthésiants, il faut intégrer les mécanismes de la boucle de régulation cardiaque. Les agents anesthésiants agissent sur la circulation systémique ainsi que sur la régulation du myocarde. La circulation systémique est régulée par le système nerveux central, par les agents chimiques et hormonaux ainsi que par les barorécepteurs. Le système nerveux central est composé d'un système parasympathique et d'un système sympathique. Le système parasympathique est un frein en permanence sur la fréquence cardiaque au repos. L'inhibition de celui-ci entraîne une augmentation de la fréquence cardiaque (tachycardie). Le système sympathique cherche à augmenter la

fréquence cardiaque. Si nous utilisons un bêta bloqueur, le système sympathique sera inhibé et nous observerons une diminution de la fréquence cardiaque (bradycardie).



**Figure 7** - Activité du système nerveux central sur le rythme cardiaque chez l'homme

Représentation graphique de la régulation par l'activité du système nerveux du rythme cardiaque chez l'humain. N = fréquence cardiaque normale

La vasodilatation périphérique du sang dans le système systémique provoque une réponse similaire à une hémorragie. Le volume de sang diminue, ainsi que la pression veineuse centrale, il y a diminution du débit cardiaque, ce qui entraîne une diminution de la pression artérielle. Il y a alors diminution de l'action du système parasympathique et augmentation du système sympathique, ce qui a pour effet d'augmenter la fréquence cardiaque.

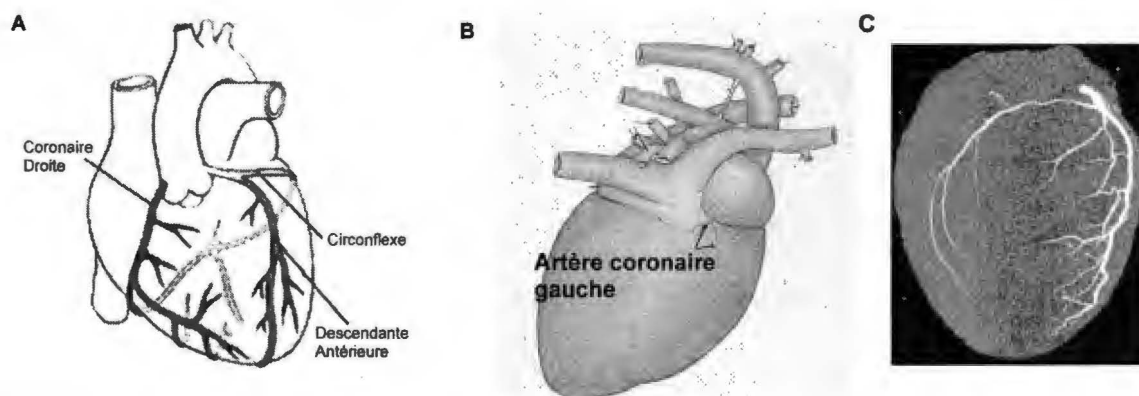
Lors de l'inhalation de l'isoflurane avec une ventilation spontanée, deux effets sont prépondérants : nous observons une hypotension due à la baisse de la résistance périphérique et nous observons également une diminution de l'oxygénation du sang.

L'hypoxie est observée lorsque qu'il y a une baisse de la saturation de l'hémoglobine. Il y a alors élévation de la fréquence cardiaque. Lors de l'utilisation du propofol, un agent anesthésiant intraveineux, nous notons une baisse de la pression artérielle de même qu'une baisse du débit cardiaque et des résistances systémiques. Pour ce qui est de la fréquence cardiaque, elle est normale ou ralentie.

L'action des agents anesthésiants peut intervenir dans la perfusion myocardique au repos. L'isoflurane au repos augmente le rythme cardiaque lors d'une ventilation spontanée. Le propofol administré de façon intraveineuse ne semble pas altérer la fréquence cardiaque. L'article qui traite des agents anesthésiants utilise le  $^{13}\text{N}\text{NH}_3$  afin de déterminer la réserve de vasodilatation coronarienne (RVC). L'examen de repos et d'effort permet d'évaluer la RVC, qui est la capacité de dilatation des vaisseaux coronariens pour répondre à la demande en débit sanguin lors d'un exercice.

### 5.2 - Artères coronaires

Chez l'humain, le ventricule gauche est irrigué principalement par trois artères coronaires. L'artère descendante antérieure irriguant principalement les régions apicale, septale et la paroi antérieure, l'artère circonflexe irriguant la région latérale, et l'artère coronaire droite irriguant la paroi inférieure. Chez le rat, l'artère coronaire gauche se divise principalement en artère antérieure descendante («left anterior descending» LAD) et artère circonflexe (ZWEIER et al., 1998).



**Figure 8 - Artères coronaires du ventricule gauche**

Anatomie des artères coronaires principales qui irriguent le ventricule gauche.

A : Artères coronaires chez l'humain. Image modifiée : <http://cardiologist.uk.com/images/heart.jpg>

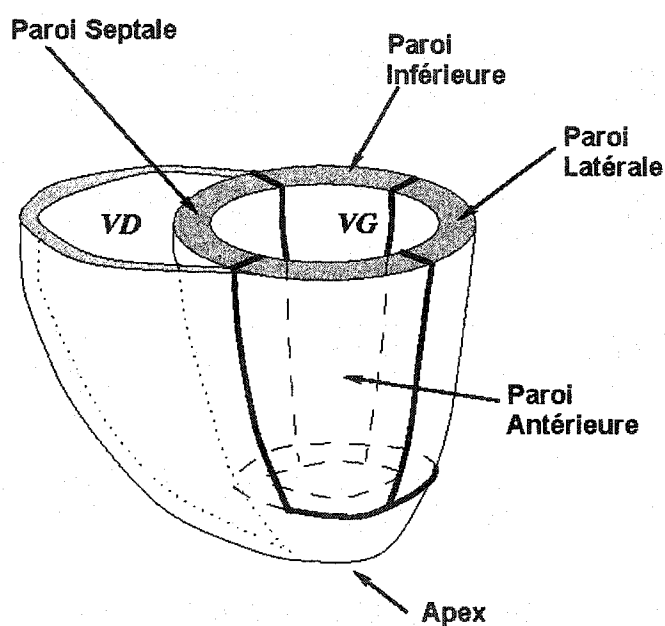
B : Artères coronaires d'un cœur de rat (schéma). Image modifiée : Laboratory Anatomy of The White Rat, Robert B. Chiasson

C : Artères coronaires de rat visualisées en TDM. Image de Computers in biology and medecine 32, 2002 : 55-71



### 5.3 - Nomenclature des parois cardiaques

Le ventricule gauche est divisé en quatre parois principales (figure 11): la paroi septale séparant la cavité ventriculaire gauche de la cavité ventriculaire droite, la paroi latérale localisée au flanc gauche du thorax, la paroi antérieure située sur le dessus du ventricule, près du centre du thorax et finalement, la paroi inférieure située en-dessous du ventricule, vers le dos de l'animal.

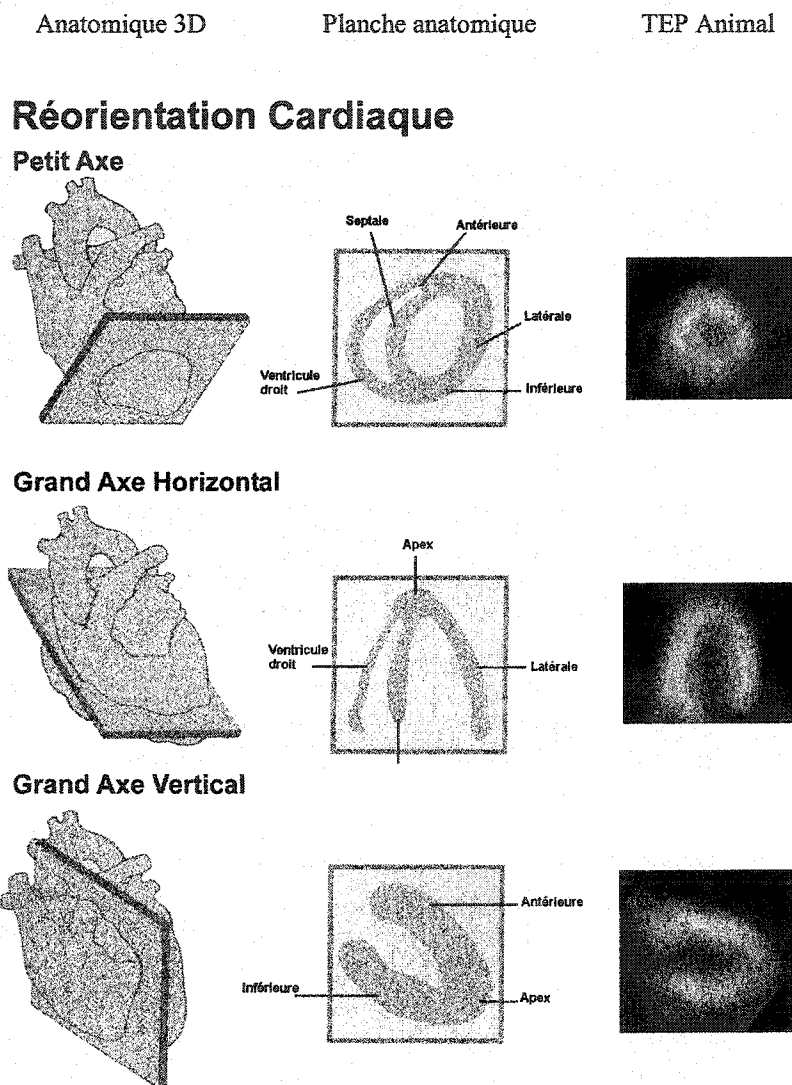


**Figure 9** - Nomenclature des parois du myocarde

Schéma en trois dimensions des parois du ventricule gauche visualisé en TEP.  
Image modifiée : <http://www-sop.inria.fr/epidaure/Ultrason3D/anatomie.html>

### 5.4 - Réorientation cardiaque TEP

Lors de la visualisation cardiaque, il est de convention que le cœur soit toujours orienté de la même façon du plan valvulaire (base) à l'apex, avec les coupes de réorientation petit axe, grand axe horizontal et grand axe vertical (figure 10).



**Figure 10 - Réorientation cardiaque, SA HLA, VLA**

De gauche à droite : représentation de la coupe sur une image en trois dimensions; image en deux dimensions de la coupe cardiaque; image TEP  $^{18}\text{F}$ -FDG réorientée d'un cœur normal de rat. Image modifiée : Introduction to Nuclear Cardiology. A professional Education Service of Dupont Pharma radiopharmaceuticals 1993.

## 6 - Imagerie myocardique avec le tomographe animal

### Modes d'acquisition (dynamique, volumique, synchronisé)

L'acquisition TEP est l'accumulation de toutes informations provenant de l'acceptation des lignes de coïncidence pour former une image. L'enregistrement de cette information peut se faire avec des séquences de temps, une somme de temps déterminé et une somme de temps déterminé couplé à un signal cyclique respectivement : dynamique, volumique et synchronisé.

#### 6.1 - Acquisition dynamique

### Images dynamiques

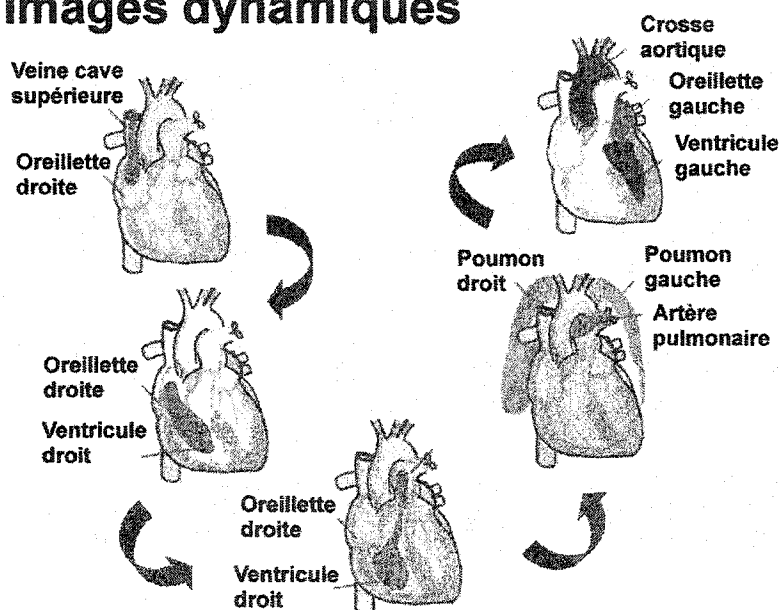
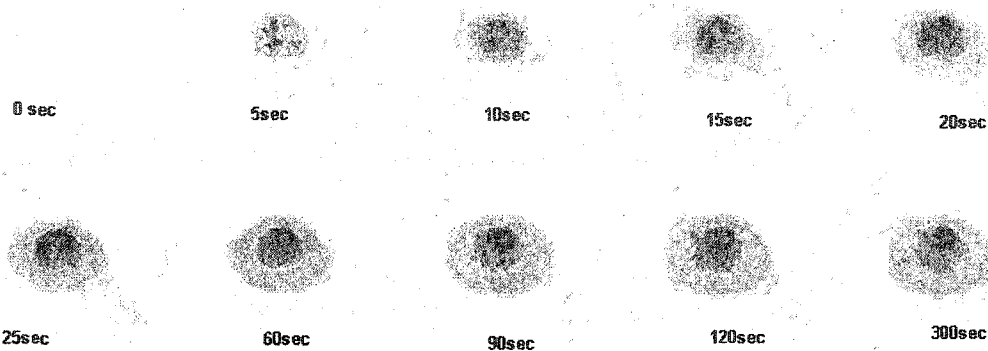


Figure 11 - Principe de l'acquisition myocardique dynamique (schéma humain)

De gauche à droite. Un radiotraceur est injecté dans le système veineux, il est transporté dans le sang, entre dans l'oreillette droite par la veine cave supérieure, poursuit dans le ventricule droit qui l'envoie au poumon. Le radiotraceur revient des poumons par l'oreillette gauche et est poussé dans les artères coronaires ainsi que dans la circulation systémique (grande circulation) par le ventricule gauche. Image modifiée : Introduction to Nuclear Cardiology. A professional Education Service of Dupont Pharma radiopharmaceuticals 1993

Une acquisition dynamique (figure 12) consiste à découper les données acquises en mode liste subdivisée en périodes de temps. L'avantage d'une acquisition en mode dynamique

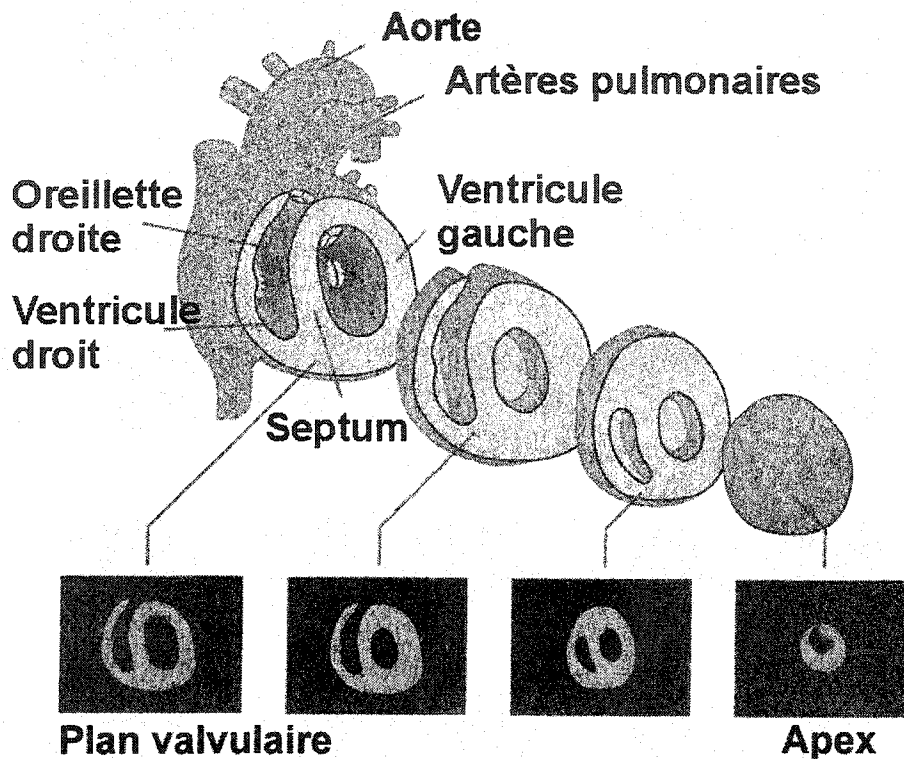
est la possibilité de suivre le radiotraceur depuis son injection jusqu'à la clairance sanguine (figure 11;12).



**Figure 12** - Acquisition dynamique d'un cœur de rat au  $^{13}\text{N-NH}_3$  (coupe transaxiale)

Injection de  $^{13}\text{NH}_3$  en coupe transaxiale de cœur de rat sur 5 minutes. La captation en forme de beigne à partir de la première minute représente le tissu myocardique du ventricule gauche.

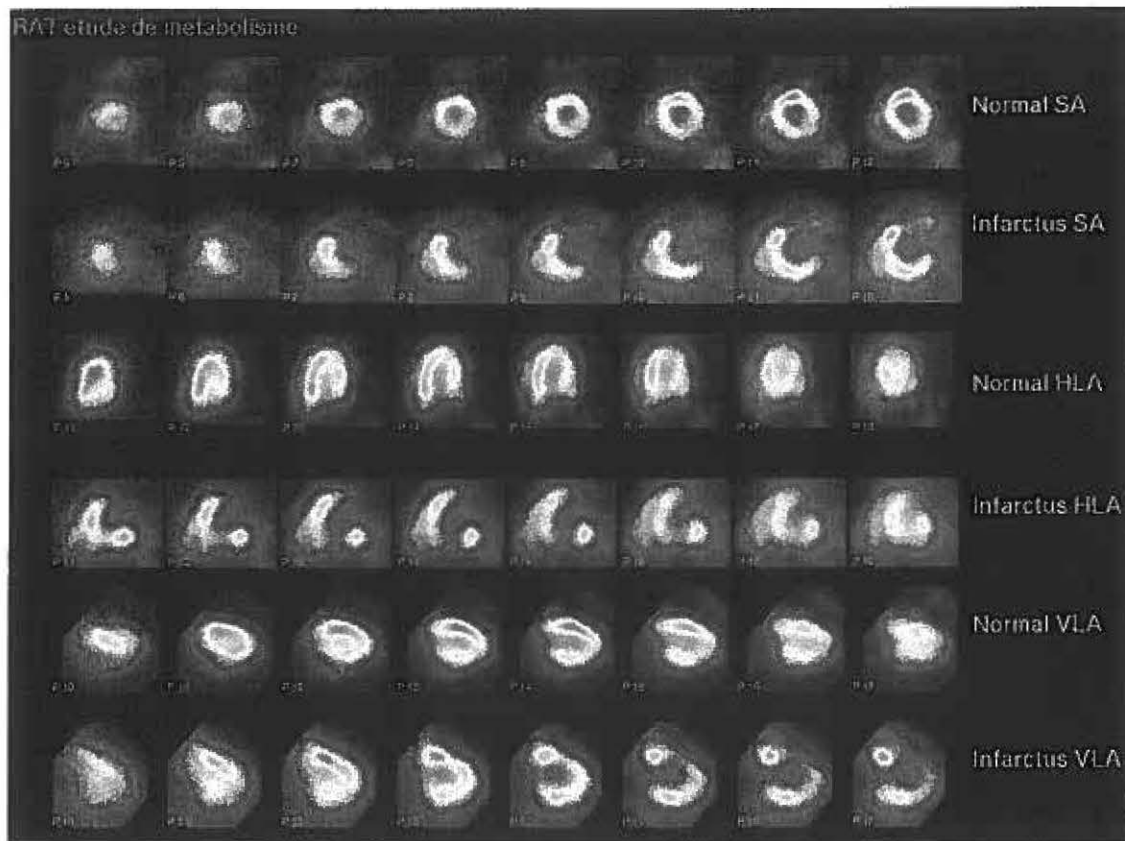
## 6.2 - Acquisition volumique



**Figure 13 - Image myocardique en coupe transaxiale**

Image en trois dimensions qui décrit un volume. La représentation des trois dimensions dans le domaine spatial s'effectue avec des images en deux dimensions (x,y) placées en série pour représenter le troisième axe(z). Image modifiée : Introduction to Nuclear Cardiology. A professional Education Service of Dupont Pharma radiopharmaceuticals 1993

Une acquisition en mode volumique (figure 13) permet d'avoir des images en trois dimensions et de dimension proportionnelle au balayage effectué.



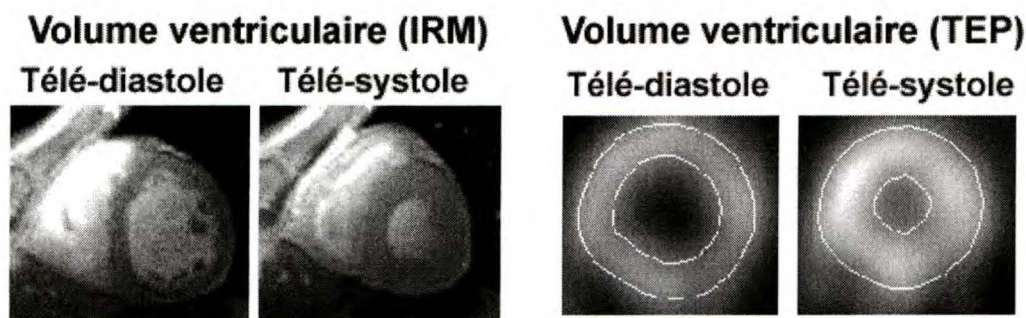
**Figure 14 - Cœur de rat au  $^{18}\text{F}$ -FDG**

Deux études cardiaques au  $^{18}\text{F}$ -FDG, un examen normal et un autre avec déficit antéro-latéral du ventricule gauche compatible à une nécrose tissulaire. De haut en bas: Image petit axe (« short axis »SA) avec les quatre parois en série de l'apex à la base valvulaire; image grand axe horizontal (« horizontal long axis »HLA) avec deux parois (septale et latérale) en série de la paroi antérieure à la paroi inférieure; image grand axe vertical (« vertical long axis »VLA) avec deux parois (antérieure et inférieure) en série de la paroi latérale à la paroi septale.

Afin de pouvoir effectuer une analyse reproductible et représentative, il est important de toujours regarder le cœur de la même façon (figure 10). Les radiotraceurs cardiaques avec ou non un examen de repos/effort peuvent différencier principalement trois pathologies. Premièrement, l'ischémie qui est l'arrêt transitoire d'apport sanguin pour une région donnée, l'infarctus qui est l'arrêt complet d'approvisionnement sanguin créant une nécrose tissulaire myocardique et finalement, l'hibernation qui est attribuable à la viabilité tissulaire.

### 6.3 - Acquisition myocardique synchronisée

Les volumes télé-diastoliques et télé-systoliques (figure 15) sont les volumes limites lors de la dilatation et de la contraction du myocarde.



**Figure 15** - Myocarde en télé-diastole et télé-systole

Images planaires (deux dimensions) d'une coupe tomographique qui représente le cœur de rat en télé-diastole et télé-systole. Images IRM À gauche et TEP à droite.

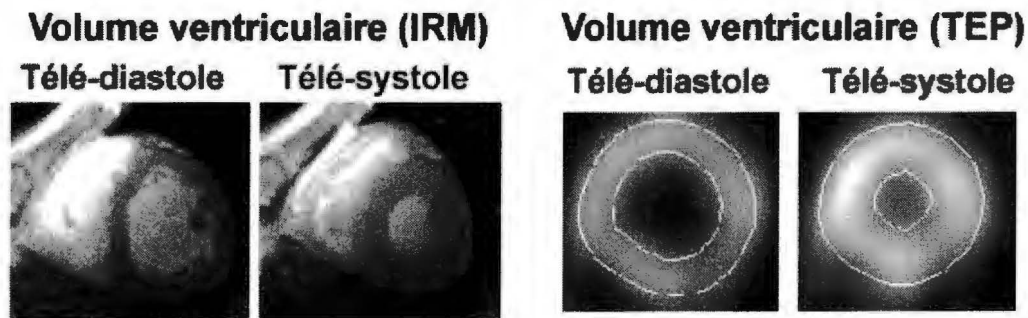
Image IRM modifiée : [http://www.leedscmr.org/\\_scmr2001tb2.htm](http://www.leedscmr.org/_scmr2001tb2.htm)

Lorsque le cœur se contracte, il expulse une quantité de sang par battement. Cette quantité de sang correspond au volume de chasse. Le volume de chasse sur le volume total de sang en diastole correspond à la fraction d'éjection ventriculaire gauche. Une fraction d'éjection ventriculaire haute représente un cœur en santé, tandis qu'une fraction ventriculaire basse, en bas de 60 %, représente souvent une insuffisance cardiaque dont la cause peut être un infarctus.

Le radiotracer  $^{18}\text{F}$ -FDG accumulé dans les cellules permet d'obtenir des images en mode synchronisé de qualité. Ainsi, nous pouvons calculer précisément la fraction d'éjection du rat (figure 16;17)

### 6.3 - Acquisition myocardique synchronisée

Les volumes télé-diastoliques et télé-systoliques (figure 15) sont les volumes limites lors de la dilatation et de la contraction du myocarde.



**Figure 15** - Myocarde en télé-diastole et télé-systole

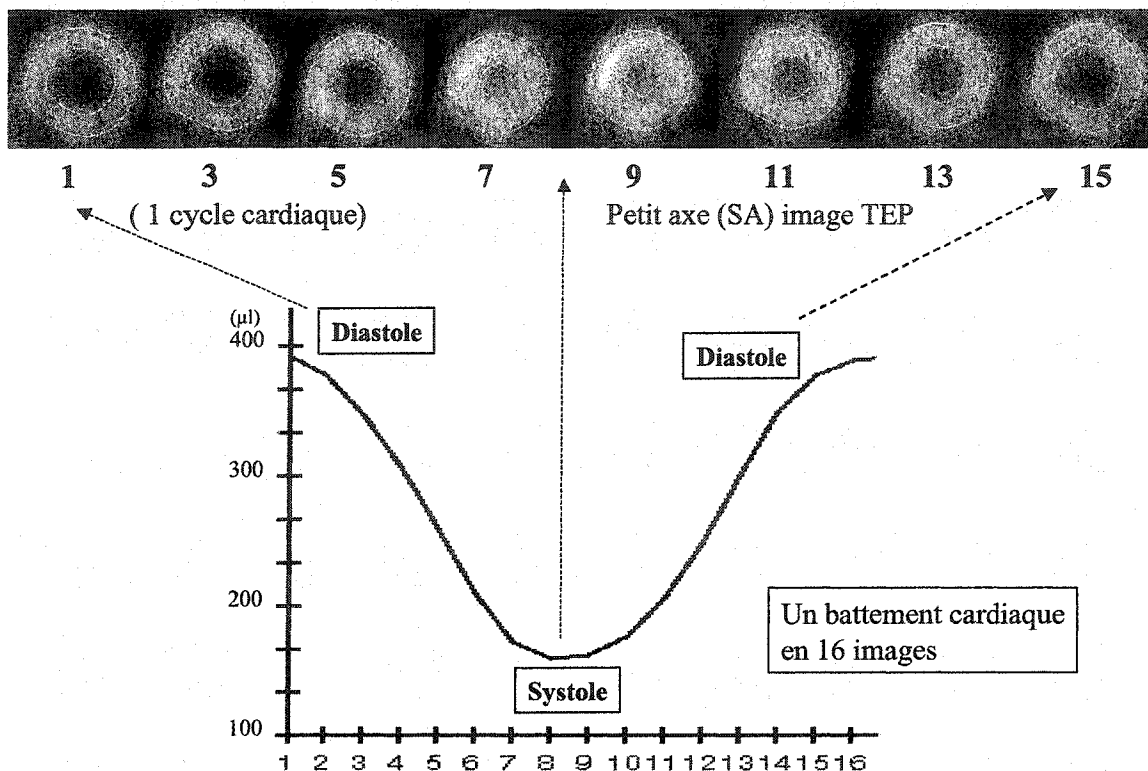
Images planaires (deux dimensions) d'une coupe tomographique qui représente le cœur de rat en télé-diastole et télé-systole. Images IRM À gauche et TEP à droite.

Image IRM modifiée : [http://www.leedscmr.org/\\_scmr2001tb2.htm](http://www.leedscmr.org/_scmr2001tb2.htm)

Lorsque le cœur se contracte, il expulse une quantité de sang par battement. Cette quantité de sang correspond au volume de chasse. Le volume de chasse sur le volume total de sang en diastole correspond à la fraction d'éjection ventriculaire gauche. Une fraction d'éjection ventriculaire haute représente un cœur en santé, tandis qu'une fraction ventriculaire basse, en bas de 60 %, représente souvent une insuffisance cardiaque dont la cause peut être un infarctus.

Le radiotracer  $^{18}\text{F}$ -FDG accumulé dans les cellules permet d'obtenir des images en mode synchronisé de qualité. Ainsi, nous pouvons calculer précisément la fraction d'éjection du rat (figure 16;17)





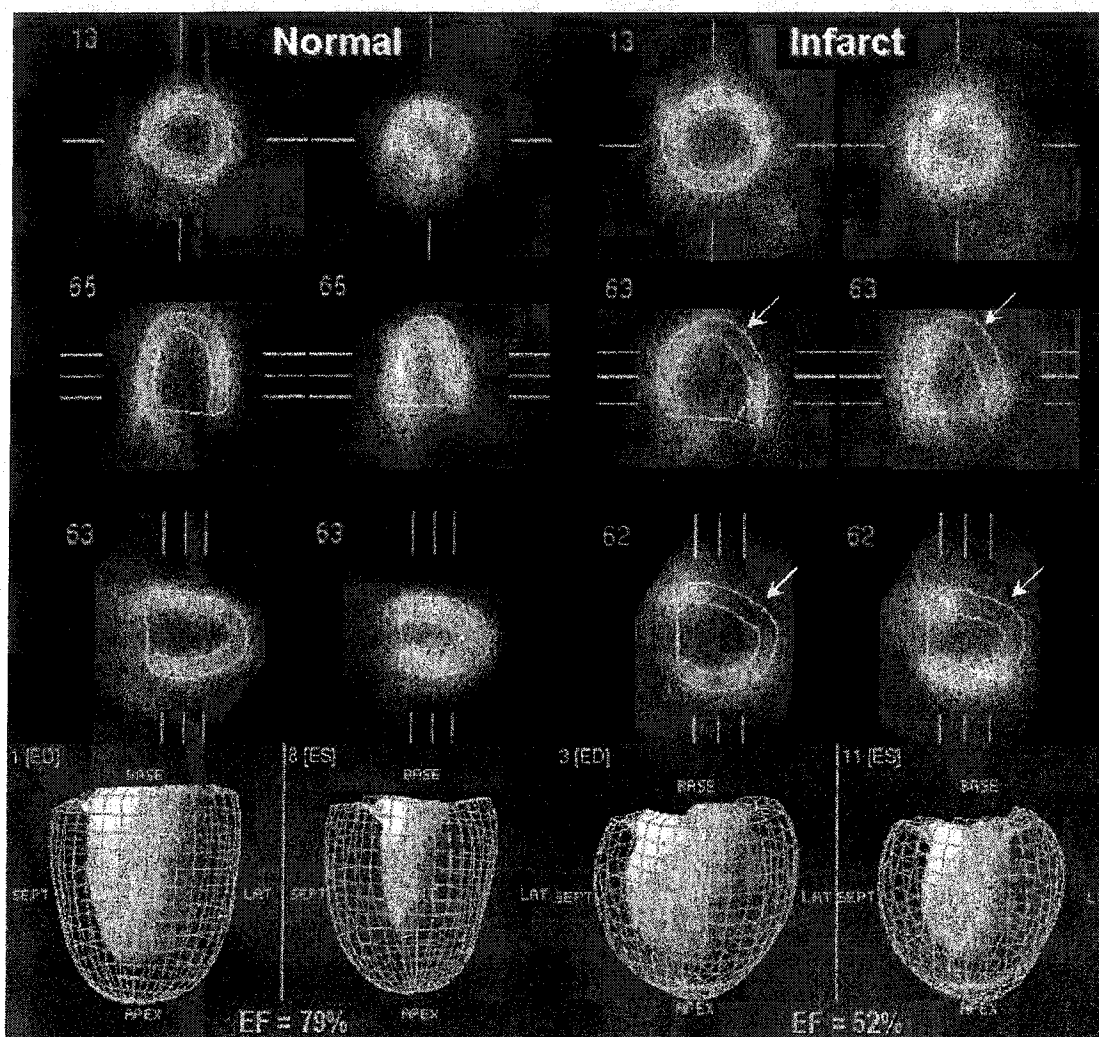
**Figure 16** - Image volumique synchronisée

Graphique et schémas qui représentent la quantité de sang présente dans le ventricule gauche lors d'un cycle cardiaque.

L'acquisition synchronisée (figure 16) est le fractionnement d'une image de façon à représenter la cinétique de celui-ci. Le cycle cardiaque est synchronisé avec l'acquisition de l'image de façon à pouvoir visualiser un battement cardiaque moyen. Chaque battement cardiaque est divisé en seize parties et les données sont cumulées sur une période de temps assez longue pour obtenir des images précises (LEAR et PRATT, 1992).

Lorsque nous voulons obtenir des images en mode synchronisé, il faut connaître le rythme des contractions cardiaques. Nous obtenons la fréquence cardiaque en nous basant sur les impulsions électriques émises par le nœud sinusal qui donne l'onde de contraction. L'onde QRS est une activité électrique observable de façon non invasive à la surface du thorax par un électrocardiographe. L'onde R du complexe QRS est présente à chaque fois que le cœur se contracte. Le mode de synchronisation entre l'image obtenue et la fréquence cardiaque se fait par le pic de l'onde R qui représente une nouvelle contraction cardiaque. L'image analysée comprend une séquence de 16 images réparties sur un cycle de battement cardiaque. Le début et la fin de la séquence représentent le cœur autour de la diastole et, généralement, les images du segment 5 à 9 représentent la systole (Figure 16).

Le radiotracer  $F^{18}$ -FDG présent dans la cellule permet d'obtenir des images en mode synchronisé de qualité (figure 17). Ainsi, nous pouvons calculer précisément la fraction d'éjection du rat. L'utilisation de la mire cardiaque avec un plan valvulaire permet de corréler l'utilisation du logiciel « Quantitative Gated SPECT » (QGS) à la valeur expérimentale de la mire.



**Figure 17 - Image TEP de cœur réorienté en télé-diastole et télé-systole chez le rat**

Images de cœur normal (à gauche) et avec infarctus (à droite) obtenues par le logiciel cardiaque QGS (Germano et al., 1995). Les régions d'intérêt qui dessinent le cœur sont déterminées par isocontours et les flèches blanches indiquent les zones de tissus myocardiques nécrosés. De haut en bas : Représentation TEP réorientée en petit axe (SA), grand axe horizontal (HLA) et grand axe vertical (VLA) du cœur de rat. Les images de la ligne du bas sont des images en trois dimensions où le grillage et la partie pleine représente l'épaisseur de la paroi myocardique.

## 7 - Reconstruction d'images

La reconstruction d'images est le passage des sinogrammes, à une image volumique en trois dimensions. Un sinogramme TEP est une représentation matricielle d'événements des lignes de coïncidence à un angle donné. Deux méthodes de reconstruction pour le tomographe animal sont présentement utilisées, soit le mode de rétroprojection filtrée et le mode itératif «Maximum Likelihood Expectation Maximization» (ML-EM) (SLOMKA et al., 1995, SELIVANOV et al., 2001). La rétroprojection filtrée consiste en l'utilisation de la transformée de Fourier, qui est une transformation mathématique qui décompose toute fonction en une somme infinie de fonctions sinusoïdales (passage du domaine des réels au domaine des fréquences), et l'utilisation d'un filtre rampe dans le domaine des fréquences afin de récupérer la résolution dans l'image. Nous appliquons la transformée de Fourier à chaque ligne du sinogramme, nous multiplions par le filtre et ensuite, sur le résultat obtenu, nous appliquons de nouveau la transformée de Fourier inverse. Il faut multiplier la transformée de Fourier des projections par un filtre rampe. Ce filtre met à zéro la composante continue qui représente la moyenne du signal, le rôle de ces valeurs négatives étant d'effacer progressivement les artefacts en étoile. Un filtrage lissant en plus du filtre rampe est nécessaire afin de réduire le bruit engendré par le filtre rampe. Un filtre gaussien correctement paramétré préserve les moyennes fréquences et redonne la résolution à l'image.

Le deuxième type de reconstruction d'images est la méthode itérative ML-EM. L'analyse matricielle est importante dans ces calculs. Cette méthode est plus coûteuse en calcul que la rétroprojection filtrée. L'hypothèse qui est faite est que chacune des valeurs

détectées dans un dixel (mesures dans une raie de projection) est une combinaison linéaire des valeurs de pixels à reconstruire. Ceci signifie physiquement que chaque pixel contribue à chaque raie de projection. Afin d'arriver aux résultats qui représentent adéquatement l'image formée par l'estimation, nous utilisons un nombre d'itération. L'itération est le processus qui compare l'estimation aux projections mesurées. L'erreur est utilisée en retour pour améliorer l'estimation suivante. Donc, en principe, plus le nombre d'itérations est grand, plus l'image représente le détail et la résolution fine de l'image. Il faut mentionner qu'un juste milieu du nombre d'itérations doit être fait. Un grand nombre d'itérations affiche tous les événements, ce qui détériore l'image par une présence importante de bruit. Nous devons donc ajuster un nombre approprié d'itérations selon la durée de l'acquisition, le radioisotope utilisé ainsi que l'organe ciblé pour obtenir une image avec la meilleure qualité possible.

## **8 - Évaluation cardiaque par différentes méthodes**

L'analyse cardiaque nécessite plusieurs types d'observations afin d'obtenir un bilan d'investigation complet. Les mesures de contractilité, de débit cardiaque et de fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) sont des informations pertinentes dans l'évaluation cardiaque. Les techniques les plus couramment utilisées actuellement sont : la tomographie par émission de positrons (CROTEAU et al., 2003), la tomographie axiale ou tomodensitométrie (TDM) (WAN et RITMAN et HIGGINS, 2002), la fluoroscopie et/ou angiographie (SINK et al., 1979), les sondes à ultrasons (Doppler) (TIEFENBACHER et al., 1997), l'échocardiographie (OSHITA et al., 2001), la résonance magnétique (IRM) (WIESMANN et al., 2001), la tomographie d'émission

monophotonique (TEM ou SPECT) ou scintigraphie avec l'utilisation de différents collimateurs (ex : trou sténopéique) (HIRAI et al., 2000, Wu et al., 2000) ainsi que l'utilisation des microsphères (ISHISE et al., 1980). Les mesures de contractilité sont principalement évaluées par l'échocardiographie, la TEP, la résonance magnétique et TEM. Les mesures de débit cardiaque sont évaluées par l'échocardiographie, les transducteurs ultrasoniques ou autre, la TEP, l'IRM, ainsi que la SPECT en ventriculographie isotopique. L'évaluation de la FEVG s'effectue par la SPECT, TEP, IRM et l'échocardiographie.

La tomographie axiale cardiaque donne de bons résultats avec les agents de contraste sur l'analyse des artères coronaires. Nous pouvons observer les calcifications artérielles au niveau de l'épicaarde. Les micro-TDM donnent des images 3D de voxels 5  $\mu\text{m}$  à 25  $\mu\text{m}$ . La mesure de la lumière d'une artère s'effectue en sacrifiant l'animal et en remplissant les artères d'un polymère de silicone avec chromate de plomb. Par la suite, il y a l'imagerie (WAN et RITMAN et HIGGINS, 2002).

L'angiographie avec agent de contraste iodé ou renografin 60 (fluoroscopie) permet d'obtenir des valeurs de perfusion cardiaque régionales. L'utilisation d'une ciné-caméra qui filme l'injection de l'agent de contraste lors d'exposition aux rayons-X, permet d'obtenir des valeurs précises de débit sanguin. La quantité de radiations émise au sujet rend la procédure souvent létale (SINK et al., 1979).

Les sondes ultrasoniques ou membranaires sont d'une précision remarquable dans la quantification du volume et du débit sanguin des vaisseaux. Les sondes sont considérées comme référence dans le milieu de la recherche. Une chirurgie importante est nécessaire pour introduire la sonde dans les vaisseaux ou à son pourtour. Souvent, le sacrifice de l'animal s'avère nécessaire à la fin de la procédure (TIEFENBACHER et al., 1997).

L'échocardiographie donne des résultats très précis dans la détermination de l'épaisseur de la paroi du myocarde. Les rats de 250-350 grammes ont des parois moyennes de 1.4 mm en diastole et de 2.2 mm en systole par la méthode bi-planaire de Simpson. L'évaluation peut varier en raison du fait que la sonde échographique apposée sur l'animal est déterminée par l'utilisateur. L'estimation de FEVG avec des parois akinétiques, qui ne bougent pas, sont moins reproductibles que les valeurs obtenues chez les sujets sains (OSHITA et al., 2001).

La résonance magnétique est la technique qui se rapproche le plus de la TEP. L'IRM, à l'aide d'agents de contraste, évalue la perfusion myocardique régionale. Il est possible d'avoir des études de repos et d'effort qui mettent en évidence les zones ayant subies un infarctus. La synchronisation du rythme cardiaque avec le moment de l'injection de l'agent de contraste en IRM demande beaucoup de précautions (WIESMANN et al., 2001).

La scintigraphie par trou sténopéique permet d’obtenir des images avec une résolution près du millimètre. La tomoscintigraphie synchronisée au  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi, la ventriculographie isotopique, l’utilisation de pyrophosphate et des peptides marqués aux  $^{99m}\text{Tc}$  permettent d’obtenir des images en trois dimensions ainsi que des informations sur les fonctions cardiaques. L’utilisation de collimateurs à trous sténopéiques réduit grandement le taux de comptage, causant ainsi des acquisitions de longue durée et nécessitant une grande quantité de radioactivité. La scintigraphie peut être aussi planaire et utiliser d’autres types de collimateurs (HIRAI et al., 2000, Wu et al., 2000).

L’utilisation de la méthode des microsphères, qui est la référence standard pour démontrer la perfusion coronarienne, affiche plusieurs variabilités dans les résultats chez le rat (tableau1). Cette revue littéraire met en évidence que le protocole utilisé influe grandement sur les valeurs de perfusion myocardique obtenues.



**Tableau 1 - Revue de la littérature sur la méthode des microsphères chez le rat****TABLE 1. Revue de la littérature sur la perfusion coronarienne chez le rat avec la méthode des microsphères**

Référence	Année	Type de Rat	Poids	Anesthésie	Particularité	Perfusion myocardique (ml/min/g)	Écart-Type
Ishise et al.	1980	Wistar	371 ± 9	Conscient	Injections répétées	3.89	0.16
						4.26	0.30
						4.17	0.25
Debaene et al	1990	Sprague-Dawley	308 ± 5	Conscient	Anesthésie	7.89	1.49
Wicker et al.	1982	Sprague-Dawley	n/a	Conscient	Inj. oreillette gch	3.83	0.78
Debaene et al	1990	Sprague-Dawley	308 ± 5	Enflurane	Anesthésie	4.28	0.55
Schrock et al.	1990	Sprague-Dawley	350-500	Equithesin	Inj. oreillette gch	5.45	0.43
					Inj. ventricule gch	5.24	0.46
					Anesthésie	4.70	0.69
Malik et al.	1976	Sprague-Dawley	250 à 350	Ether	Inj. oreillette gch	3.77	1.38
Kobrin et al.	1984	n/d	n/d	Ether	Inj. oreillette gch	4.99	1.08
					Inj. ventricule gch	4.71	1.92
					Inj. ventricule gch	4.90	1.64
					Anesthésie	6.38	1.10
Debaene et al	1990	Sprague-Dawley	308 ± 5	Halothane	Anesthésie	5.04	0.85
Conzen et al.	1992	Sprague-Dawley	275 à 300	Isoflurane	Anesthésie	8.58	1.67
Debaene et al	1990	Sprague-Dawley	308 ± 5	Isoflurane	Anesthésie	5.17	0.60
Debaene et al	1990	Sprague-Dawley	308 ± 5	Kétamine/xylazine	Anesthésie	1.52	0.90
Oshita et al.	2002	n/d	310-610	Kétamine/xylazine	Repos	3.08	1.67
					Effort	4.90	0.16
Gervais et al.	1999	Wistar	300-340	Kétamine/xylazine		4.15	0.81
Duggal et al.	1993	Sprague-Dawley	450-550	Pentobarbital		5.20	0.78
					Anesthésie	4.70	0.09
					10 à 15µm(taille)	2.79	1.66
Hakkinen et a	1995	Sprague-Dawley	300-400	Pentobarbital	15 à 20µm(taille)	5.52	4.70
					10 à 20(taille)	6.64	3.34
					Injection lente	4.28	0.71
Wang et al.	1996	Sprague-Dawley	310 ± 25	Pentobarbital	Injection rapide	6.72	0.56
					Inj. oreillette gch	3.58	0.99
					Inj. ventricule gch	4.10	2.24
Conzen et al.	1992	Sprague-Dawley	276 à 300	Sevoflurane	Anesthésie	4.43	0.37

Maintenant que nous en avons terminé avec l'introduction, voici les deux articles publiés avec la TEP animale.

Le premier article évalue la réserve de vasodilatation coronarienne à l'aide de la TEP chez le rat anesthésié. Les acquisitions dynamiques au  $^{13}\text{N-NH}_3$  repos/effort nous ont permis d'obtenir des valeurs de perfusion sanguine coronarienne. Deux agents d'anesthésie ont été évalués ainsi que deux agents pharmacologiques qui augmentent la perfusion coronarienne. L'utilisation du modèle (Annexe 1) sous différentes conditions permet l'évaluation de la réserve de vasodilatation coronarienne chez le rat avec la TEP sous anesthésie.

Le deuxième article valide une méthode d'analyse clinique pour l'évaluation cardiaque chez le rat. L'acquisition synchronisée du protocole cardiaque (Annexe 2) au  $^{18}\text{F-FDG}$  permet d'évaluer la valeur de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) TEP à l'échocardiographie. La TEP avec le logiciel «Quantitative Gated SPECT» (QGS) (GERMANO et al., 1995) obtient, par détection d'isocontour des parois du ventricule gauche, l'épaisseur de ceux-ci, leurs mouvements ainsi que les volumes sanguins du ventricule gauche en télé-diastole et télé-systole. L'analyse automatique ou semi-automatique du cœur déjà réorientée offre les résultats de façon globale, par segment ou par vaisseaux.

**ARTICLE (1)**

Croteau E, Benard F, Bentourkia M, Rousseau J, Paquette M, Lecomte R.

Quantitative myocardial perfusion and coronary reserve in rats with  $^{13}\text{N}$ -ammonia and small animal PET: impact of anesthesia and pharmacologic stress agents. *J Nucl Med* 2004;45:1924-1930.

**ARTICLE (2)**

Croteau E, Benard F, Cadorette J, et al. Quantitative gated PET for the assessment of left ventricular function in small animals. *Journal of Nuclear Medicine* 2003;44:1655-1661.

## DISCUSSION

### 1 - Optimisation des protocoles techniques

Initialement, les outils disponibles pour l'imagerie cardiaque animale étaient peu et mal adaptés à un usage routinier. La première étape de ma maîtrise a été de façonner les protocoles techniques d'imagerie cardiaque et de les rendre optimaux.

L'un des objectifs était d'obtenir une mesure de la fraction d'éjection chez le cœur de rat. Nous avons travaillé à l'optimisation du signal organe vs bruit de fond.

L'augmentation de l'intégration du produit par le cœur a été testée par l'injection d'insuline concurremment avec l'administration de FDG. L'effet de l'insuline est d'augmenter l'entrée du glucose dans les cellules tissulaires. Toutefois, l'utilisation de l'insuline a soulevé un autre problème, soit la captation du FDG par les muscles dorsaux, ce qui rend difficile la réorientation et l'interprétation des images du cœur. Cette technique n'a donc pas été retenue, pour l'imagerie cardiaque chez le rat à l'aide du TEP animal.

La consommation de glucose est habituellement faible par rapport aux acides gras dans le bilan énergétique du cœur. L'augmentation de la voie du métabolisme des sucres par l'administration intra-péritonéale de dextrose (0.5mg/kg), après un jeûne ou non, a été testée. La conclusion est que l'injection de dextrose n'augmente pas la captation du FDG par le cœur de façon systématique. L'essai d'une période de jeûne plus ou moins longue avant l'injection de dextrose n'a pas été concluant non plus.

La pratique adoptée a donc été de ne pas mettre le rat à jeun. Le sujet est anesthésié 15 minutes avant l'injection du  $^{18}\text{F}$ -FDG. On procède alors à l'imagerie TEP sans charge de glucose ni contrôle de la glycémie par injection d'insuline. Les acquisitions volumiques et synchronisées requises pour la mesure de fraction d'éjection se font 30 minutes post injection. En conclusion, pour les études de la fonction cardiaque, le contrôle de la glycémie initiale a peu d'impact, seules la visualisation de la distribution globale dans le muscle cardiaque et la fonction ventriculaire gauche importent.

La durée totale de l'étude lors d'une manipulation est importante. La stabilité des paramètres physiologiques de l'animal, durant toute la durée de l'étude, est une condition nécessaire pour une interprétation adéquate des phénomènes analysés. Le maintien de la température corporelle par un lit chauffant s'avère essentiel. Nous avons observé qu'une étude de durée supérieure à 2 heures peut nuire au résultat, et que l'utilisation du même sujet sur deux journées consécutives est défavorable.

Le volume d'injection idéal que l'on ne devrait pas dépasser lors d'une manipulation avec un rat de 350 grammes est de 3 ml par heure, si on ne veut pas avoir de surcharge systémique qui pourrait affecter les paramètres physiologiques de l'animal ( $\pm 1\text{ml}$  par 125 grammes). De plus, le débit d'injection ne doit pas dépasser 2 ml/min lors des injections. Au début, les études effort/repos avec dipyridamole comme agent de stimulation avaient donné des résultats mitigés. Nous croyons que l'administration des volumes trop élevés serait l'une des causes de ces résultats non concluants. L'électrocardiographe est l'appareil qui permet d'obtenir une acquisition en mode

synchronisé. Le rythme cardiaque d'un rat normal, sous anesthésie à l'isoflurane, se situe autour de 296 à 388 battements/minute (BPM). L'appareil utilisé ne permettait pas d'obtenir une synchronisation avec une fréquence cardiaque supérieure à 400 BPM. L'isoflurane a souvent tendance à augmenter le rythme cardiaque en ventilation spontanée. Pour l'examen repos/effort, il a fallu ajuster les plateaux de dobutamine, de façon à ne pas dépasser le rythme cardiaque de 400 BPM en mode de synchronisation. Comme alternative à l'isoflurane, il est possible d'utiliser le propofol qui agit sans augmenter le rythme cardiaque.

Idéalement, l'imagerie cardiaque d'un rat normal devrait être faite avec un rat de poids supérieur à 220 grammes. Ceci afin d'obtenir des images de qualité qui tiennent compte de la résolution de l'appareil, et qui permettent d'en interpréter adéquatement la fonction cardiaque.

La construction d'une mire cardiaque représentative de l'anatomie d'un rat a permis de valider l'utilisation du logiciel QGS, et de déterminer le poids limite des sujets utilisés. Le plan valvulaire de la mire cardiaque, créé par l'embout de la seringue, est nécessaire pour l'utilisation de la détection de seuil «treshold» du ventricule gauche par QGS. Un volume inférieur à 50  $\mu$ l pour la mire cardiaque n'est pas suffisant pour distendre le matériel de la couche interne. Il est possible d'obtenir une mire représentative à partir d'un volume initial de 100  $\mu$ l jusqu'à un volume maximal de dilatation interne de 1800  $\mu$ l. Ceci est dû au fait que la paroi radioactive, qui est le volume compris entre les deux ballons, atteint une surface trop étendue et son épaisseur devient inférieure à la

résolution de l'appareil. Dans ces conditions, le contraste devient insuffisant, ce qui altère la détection de seuil «threshold» du programme QGS.

La visualisation d'un cœur de rat avec QGS nécessite un zoom de 20 pour la dimension des pixels ; le facteur multiplicatif entre les volumes obtenus par QGS et les volumes réels a été établi à 0.115 pour les volumes ventriculaires avec ce facteur de zoom.

La reconstruction d'images, suite à une acquisition, a été rendue très conviviale. Il est maintenant possible d'exécuter, à l'aide d'une interface graphique en mode synchronisé, un script complet qui tient compte des exécutables appliquant la décroissance, l'interpolation, la synchronisation, la normalisation ainsi que le double échantillonnage axial. Il serait utile d'avoir cette même interface graphique pour gérer le mode dynamique avec le mode volumique et qui, en plus, tiendrait compte de l'utilisation finale de l'image pour fin d'analyse sur une plate-forme donnée.

Les paramètres de reconstruction retenus lors d'images synchronisées au  $^{18}\text{F}$ -FDG, a été ML-EM 25 itérations avec un filtre gaussien de 0.15 mm dans le plan transaxial et 0.25 mm axial. Dans le choix des acquisitions dynamiques, c'est ML-EM 15 itérations et aucun filtre gaussien.



## 2 - Analyses statistiques

Pour le premier article: MYOCARDIAL BLOOD FLOW IN STRESS/REST STUDY WITH  $^{13}\text{N}$ -AMMONIA IN HEART RAT UNDER ANESTHESIA WITH PROPOFOL AND ISOFLURANE, les deux hypothèses de base énoncées dans l'article ont été formulées de la façon suivante: 1) L'action de l'isoflurane sur la perfusion sanguine est-elle différente de l'action du propofol? 2) La perfusion myocardique au repos est-elle différente de la perfusion à l'effort chez le rat, lors de l'évaluation par imagerie TEP avec  $^{13}\text{N}$ -ammoniaque? Le choix des diagrammes de boîtes et moustaches dans la représentation de la PSC et du rythme cardiaque, démontrent bien la distribution homogène de l'échantillon avec la représentation des bornes limite supérieure et inférieure. La boîte représente 50 % des valeurs centrales de l'échantillon, que ce soit lorsque  $N=6$  ou  $N=12$ . La valeur obtenue avec l'analyse de la moyenne par un test de Student-T pairé où le sigma ( $\sigma$ ) est inconnu est appuyée par la visualisation de la médiane du diagramme et de la dispersion des échantillons. Les quatre types d'exams comprennent six individus par groupes. L'emploi du test statistique Student-T pairé simple queue est utilisé lorsque l'hypothèse vérifie seulement une direction de comparaison (ex : PSC augmenté entre l'examen repos et l'effort). L'emploi du test statistique Student-T pairé double queue est utilisé lorsque l'hypothèse vérifie les deux directions, augmenté ou diminué (ex : comparaison de PSC au repos entre le propofol et l'isoflurane). La force de cette analyse provient du fait que ce sont les mêmes individus qui ont subi différents types d'exams. La distribution est continue, symétrique et unimodale, centrée autour de sa moyenne, elle représente une distribution normale avec

un nombre suffisant d'individus pour mettre en évidence les comportements de perfusion coronarienne myocardique. Une analyse 2 voies ANOVA des facteurs anesthésiants et simulants pharmacologiques permet une comparaison des valeurs entre elles avec un paramètre Fisher, ce qui est adéquat pour déterminer statistiquement l'interaction entre les différents types d'examens.

Pour le deuxième article : QUANTITATIVE GATED PET FOR THE ASSESSMENT OF LEFT VENTRICULAR FUNCTIONS IN SMALL ANIMALS, les deux hypothèses de base de l'article ont été formulées comme suit : 1) Le volume calculé expérimentalement égale-t-il le volume calculé par le logiciel cardiaque (QGS)? 2) La fraction d'éjection des rats normaux est-elle différente de la fraction d'éjection des rats infarctés ? L'échantillonnage de la mire en triplicata avec intervalle de 100  $\mu$ l est suffisant pour l'analyse de corrélation entre les volumes expérimentaux et ceux obtenus par le logiciel QGS. L'obtention de la régression linéaire avec diagramme de dispersion respecte l'indépendance des Y, la normalité de  $X, Y \sim N(\beta_0 + \beta_1 X, \sigma_x)$  et que pour tout X  $\sigma_x \approx \sigma$  dans la zone étudiée. Dans la différenciation de la FEVG entre les rats normaux et les rats ayant subi un infarctus, la distribution des points sur les courbes permet d'obtenir un étalement plus homogène qui renforce la ligne de régression linéaire obtenue. La valeur de  $S_{y,x}$ , qui est la déviation standard de la courbe de régression linéaire, confirme l'étendue des points dans leur analyse. Dans le graphique Bland-Altman, la ligne centrale au milieu du diagramme représente la moyenne des différences qui est  $([X+Y]/2)$ . Les lignes du haut et du bas représentent  $\pm$  deux déviations standards par rapport à la moyenne de différences, soit 95% de l'échantillon est situé à l'intérieur de ces bornes. De cette façon, nous sommes en mesure d'éliminer la présence d'un biais systématique de la valeur obtenue par un instrument ou de reconnaître une erreur croissante ou décroissante selon la performance de lecture des appareils. L'analyse statistique a mis en évidence les limitations de l'instrumentation. Il y a une faiblesse dans la détermination des petits volumes avec la méthode QGS due à la limite de résolution spatiale de l'appareil. Avec un zoom de 20 sur le pixel, le logiciel calcule adéquatement jusqu'à un volume minimal

de 115  $\mu$ l, ce qui représente environ 8 fois la résolution volumique de l'appareil ( $\sim 14\mu$ l) ou deux fois la résolution linéaire, comme on pouvait s'y attendre. Nous avons pu déterminer que l'échocardiographie utilisée a une faiblesse dans la détermination des volumes de cœurs infarctés. L'utilisation d'un modèle mathématique limite en effet l'exactitude de l'estimation des volumes, en comparaison avec la détection de seuil «threshold» sur les images TEP cardiaques en coupe petit axe utilisé avec QGS. Le coefficient de détermination, qui est le pourcentage de variabilité de Y (TEP) justifié par X (échocardiographie), est faible dans l'évaluation des volumes chez les rats malades.

### 3 - Discussion et perspective d'avenir

Dans le cadre de ce travail, nous avons mis au point des méthodes d'analyses cardiaques et confirmé la qualité et l'exactitude des résultats. Lors de l'analyse de suivi myocardique, nous avons démontré une augmentation proportionnelle du volume myocardique avec le poids de l'animal. Il serait intéressant de développer une méthode de réorientation qui tient compte de cette croissance. L'augmentation d'un volume cardiaque change la grosseur des régions d'intérêt observées. Une méthode de réorientation qui permet l'analyse de plusieurs études, dont différents examens chez le même sujet, permet une superposition plus adéquate, même si celui-ci grossit durant la période de temps de suivi de l'animal.

La perfusion cardiaque permet d'obtenir des valeurs de RVC avec l'examen de repos/effort. L'analyse de cœurs infarctés ou ischémiques avec le protocole de repos/effort à l'ammoniaque devrait être explorée.

La valeur de perfusion myocardique chez le rat au repos, sans anesthésie, n'a pas encore été démontrée. L'établissement d'un projet qui évaluerait la perfusion d'un rat au repos pourrait être envisageable. L'utilisation d'une camisole de contention avec l'effet hypnotique d'un barbiturique, tel le pentobarbital, serait utile pour quantifier l'impact de l'agent anesthésiant sur la vasodilatation des artères coronaires en métabolisme basal. De plus, le protocole au repos permet de calculer la RVC maximale. Il s'agit toutefois de procédure complexe.

Lors de l'utilisation de nouvel agent qui augmente la capacité de RVC, le modèle pourrait être utilisé et validé par l'entremise de la connaissance de dilatation initiale des vaisseaux coronariens sous l'influence de l'anesthésie.

L'indice de perfusion myocardique obtenu avec le  $^{13}\text{N}$ -ammoniaque, sur le tomographe animal avec l'équation de Muzik (MUZIK et al., 1993), doit être validé par des principes connus et avec des valeurs standards établies. La courbe qui représente l'activité sanguine a été corrigée par une mono-exponentielle des ratios métabolites et ammoniaque sanguin. L'analyse par colonnes échangeuses d'ions a permis d'isoler la fraction d'ammoniaque présente dans le sang à partir de son injection jusqu'à sa clairance presque complète. Les résultats démontrent une augmentation des indices de perfusion globaux, que ce soit au repos ou à l'effort.

Les effets de contamination des valeurs de perfusion par le volume partiel, la présence de radioactivité près de la ROI de la cavité ventriculaire, ainsi que le mouvement de la paroi myocardique, peuvent être isolés effet par effet à l'aide d'une ponction artérielle couplée à un compteur externe, une mire cardiaque et une acquisition en mode synchronisé. Une analyse de la ponction artérielle reliée à un compteur externe permet d'isoler la radioactivité sanguine des types de contamination mentionnés ci-haut. Le mode synchronisé isole l'effet de mouvement de la paroi sur les valeurs de perfusion. La mire cardiaque évalue l'apport de la radioactivité de la paroi sur le ROI sanguin lors de l'analyse perfusionnelle. Nous savons que les valeurs obtenues de perfusion myocardique sont influencées par ces facteurs. La compréhension et la quantification des

facteurs permettent une meilleure détermination des indices de perfusion. La validation par l'extraction d'une courbe artérielle, qui indique la clairance sanguine, serait une méthode possible de validation. Une autre validation possible de la perfusion myocardique est par l'injection intramyocardique de microsphères radioactives. Les microsphères restent bloquées au premier capillaire rencontré ; il est possible, de cette façon, de connaître la perfusion myocardique qui est le ratio de la quantité obtenue dans l'organe cible sur la quantité totale de microsphères injectées relative à la concentration sanguine. Par contre, les valeurs de perfusion sanguine coronarienne (PSC) avec cette méthode démontrent une grande variabilité. Chez le sujet conscient, la PSC est de (3.83 à 4.26 ml/min/g) (ISHISE et al., 1980, WICKER et al., 1982), sous isoflurane la PSC est de (5.04 ml/min/g) (CONZEN et al., 1992) avec la ketamine/xylazine la PSC est de (1.52 à 5.17 ml/min/g) (OSHITA et al., 2002, GERVAIS et al., 1999) et avec le pentobarbital la PSC est de (2.79 à 6.72 ml/min/g) (DUGGAL et al., 1993, HAKKINEN et al., 1995, WANG et al., 1996, TUMA et al., 1986, WICKER). Plusieurs facteurs, autres que l'anesthésie, influencent les valeurs de perfusion myocardique, que ce soit la taille, la vitesse d'injection, le site d'injection ou la respiration spontanée ou non. Ils peuvent influencer les valeurs obtenues pour la PSC. Un protocole repos/effort dypiridamole (agent pharmacologique stimulant) sous la kétamine/xylazine avec une échocardiographie (OSHITA et al., 2002) et des microsphères donne des valeurs de RVC près de 1.5 avec des PSC repos  $1.52 \pm 0.9$  ml/min/g et PSC effort  $3.08 \pm 1.67$  ml/min/g. Si nous voulons une corrélation entre différents outils qui déterminent la PSC, nous devons conserver les mêmes conditions de l'expérience lors des deux protocoles. Donc, la méthode des microsphères et celle de l'ammoniaque sous TEP ne devraient pas changer.

Pour l'évaluation des fonctions cardiaque au  $^{18}\text{F}$ -FDG, voici quelques manipulations supplémentaires et commentaires dans l'avancement des travaux présents. L'utilisation de mire cardiaque permet de valider et de calibrer adéquatement les résultats obtenus par l'entremise d'un logiciel de médecine nucléaire clinique qui analyse les acquisitions TEP. Dans l'étude de contractilité cardiaque, l'utilisation du logiciel d'analyse cardiaque QGS obtient des valeurs de fraction d'éjection adéquates. La mire cardiaque, fabriquée maison, a permis de démontrer la linéarité dans la lecture des volumes ventriculaires. Cette mire ne peut estimer le mouvement de contraction du myocarde qui, comme nous le savons, n'est pas un mouvement régulier. Il serait intéressant de créer un modèle dynamique qui reflète ce mouvement (vitesse de contraction et force de contraction). La validation de l'épaississement et du mouvement des parois reste à être étudiée.

De plus, une comparaison de logiciel permettrait de vérifier l'exactitude d'analyse dans différentes conditions. En convertissant les données d'un cœur synchronisé en format DICOM, il serait possible d'analyser la fonction cardiaque avec le logiciel EMORY. Ce logiciel d'analyse de fonctions cardiaques semble avoir plus de flexibilité dans les choix des seuils de détection «threshold» et de détermination d'angle.

Dans l'évaluation cardiaque quantitative des régions myocardiques, la création d'une banque de normaux à des fins comparatives serait intéressante. Que la banque de normaux soit au niveau des fractions d'éjections selon le poids, des volumes de chasse,



de l'action des agents anesthésiants, de la perfusion ou autres, nous serions en possibilité d'obtenir des résultats avec une précision et une information supplémentaires.

Lors de la corrélation TEP avec l'échographie, la méthode échographique n'était pas optimale. La réévaluation de la méthode échographique, par méthode bi-planaire de Simpson ou par résonance magnétique, semble plus adéquate dans la détermination de FEVG avec les volumes ventriculaires. L'amélioration d'une corrélation augmente la confiance des valeurs obtenues pour la FEVG.

Finalement, l'analyse de fonction cardiaque chez le rat de poids supérieur à 220 grammes est adéquate pour le TEP animal de Sherbrooke avec le logiciel QGS. L'analyse du cœur de souris semble possible seulement en mode statique avec la caméra actuelle. La pertinence et l'intérêt d'avoir des outils pour les études myocardiques de souris portent sur l'utilisation des souris transgéniques, celles-ci étant très avancées dans le domaine de la biologie moléculaire. Une résolution TEP de l'ordre de 1.5 µl serait probablement nécessaire pour obtenir des résultats similaires à ceux de rats présentés précédemment. La technologie SPECT avec collimateur à trou sténopéique (WU et al., 2000) évoque la faisabilité d'études en mode synchronisé, malgré un rythme cardiaque plus élevé chez la souris et une dimension myocardique 3 fois plus petites. La progression rapide des technologies SPECT et TEP promet des résultats et un avenir très prometteurs dans l'analyse cardiaque chez ce petit rongeur.

## CONCLUSION

Depuis toujours, les modèles d'études qui permettent de suivre un sujet sur une période de temps donnée, que ce soit pour suivre la croissance normale ou pour vérifier l'action d'un médicament, les conséquences d'une intervention chirurgicale, le changement de diète ou l'optimisation dans le dosage hormonal, nécessitent des procédures répétitives avec lesquelles plusieurs paramètres doivent être contrôlés. Le contrôle parfait des facteurs environnementaux et de la biodiversité des sujets amène souvent des artefacts et des variations qui rendent difficile l'interprétation lors de l'analyse.

Nous croyons avoir démontré que l'apport de l'imagerie myocardique avec la tomographie d'émission par positrons peut réduire considérablement le nombre de variables à prendre en considération, et qu'elle peut augmenter la flexibilité des contrôles de ces paramètres. Les projets, en regard de phase pré-clinique ou de toxicologie en cardiologie, sont maintenant disponibles à faible coût et sur une période de temps acceptable avec la technologie actuelle. Les études avec le tomographe animal permettent la progression rapide d'un nouveau produit ou d'une nouvelle approche thérapeutique jusqu'à la phase clinique. L'analyse cardiaque avec la tomographie par positrons nous permet de mettre en évidence les zones infarctées, les zones ischémiques, la perfusion myocardique, la vasodilatation coronarienne et la fraction d'éjection avec les volumes diastoliques et systoliques du ventricule gauche, sur une période de temps étendue avec des mesures répétées. Les manifestations de l'activité myocardique apportent des informations précieuses sur l'évolution du comportement cardiaque, suite à une

intervention chirurgicale ou pharmacologique. L'utilisation du tomographe animal permet un suivi adéquat sans avoir à sacrifier l'animal qui peut être ainsi son propre contrôle.

La réalisation de protocoles d'évaluation cardiaque rigoureux et précis à l'aide de l'imagerie TEP est un pas important vers l'avenir, qui devrait favoriser l'usage de cette nouvelle approche dans la façon d'aborder les études myocardiques.

## Référence

1. Bentourkia M, Croteau E, Langlois R et al. Cardiac studies in Rats with 11-C-acetate and PET: a comparison with 13-N-ammonia. *IEEE Trans Nucl Sci.* 2002; 49:2322-2327
2. Bergmann Steven R. Cardiac positron emission tomography. *Semin Nucl Med.* 1998;23:320-340
3. Bol A, Melin JA, Vanovershelde JL et al. Direct comparaison of nitrogen-13 ammonia and oxygen-15 water estimates of perfusion with quantification of regional myocardial blood flow by microspheres. *Circulation.* 1993;87:512-525
4. Camici GP and Dutka DP. Repetitive stunning, hibernation, and heart failure: contribution of PET to establishing a link. *Am J Physiol.* 2001;280 :H929-H936
5. Conzen P, Vollmar B, Habazetti H et al. Systemic and regional hemodynamics of isoflurane and sevoflurane in rats. *Anesth Analg.* 1992;74:79-88
6. Cornet P, Vanderheyden S. Les Détecteurs.  
<http://www.isib.be/Etudiant/nuc2/tdesm.htm>
7. Croteau E, Bénard F, Cadorette J et al. Quantitative gated PET for the assessment of left ventricular functions in small animals. *J Nucl Med.* 2003;44:1655-61
8. Debaene B, Goldfard G, Braillon et al. Effects of ketamine, halothane, enflurane, and isoflurane on systemic and splanchnic hemodynamics in normovolemic and hypovolemic cirrhotic rats. *Anesthesiology.* 1990;73:118-124
9. Delbeke D. Instrumentation pour l'imagerie au FDG :CDET-TEP. *Médecine Nucléaire-Imagerie fonctionnelle et métabolique.* 2001;25 :303-309

10. Depre C, Vanoverschelde J-L V, Taegtmeyer H. Glucose for the heart. *Circulation*. 1999;99:578-588
11. Duggal C, Weil MH, Gazmuri RJ et al. Regional blood flow during closed-chest cardiac resuscitation in rats. *J Appl Physiol*. 1993;74:147-152
12. Fahey FH. Data Acquisition in PET Imaging. *J Nucl Med Technol*. 2002;30 :39-50
13. Germano G, Kiat H, Kavanagh PB et al. Automatic quantification of ejection fraction from gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Med*. 1995;36:2138-47
14. Gervais M, Démolis P, Domergue V et al. Systemic and regional hemodynamics assessment in rats with fluorescent microspheres. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1999;33:425-432
15. Hakkinen JP, Miller MW, Smith AH. Measurement of organ blood flow with coloured microspheres in the rat. *Cardiovasc Res*. 1995;29:74-79
16. Hirai T, Nohara R, Hosokawa R, et al. Evaluation of myocardial infarct size in rat heart by pinhole SPECT. *J Nucl Cardiol*. 2000;7:107-11
17. Hutchins GD, Schwaiger M, Rosenspire KC et al. Noninvasive Quantification of regional Blood Flow in the Human Heart Using N-13 Ammonia and dynamic positron emission tomographic imaging. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15 :1032-1042
18. Inubushi M, Wu JC, Gambhir SS, et al. Positron-emission tomography reporter gene expression imaging in rat myocardium. *Circulation*. 2003;107:326-32
19. Ishise S, Pegram BL, Yamamoto J et al. Reference sample microsphere method: cardiac output and blood flows in conscious rat. *Am J Physiol*. 1980;239:H443-H449

20. Kieseewette DO, Jagoga EM, Starrett JE et al. Radiochemical synthesis and biodistribution of a novel maxi-K potassium channel opener. *Nuc Med biol.* 2002;29:55-59
21. Klein LJ, Visser FC, Knaapen P et al. Carbon-11 acetate as tracer of myocardial oxygen consumption. *Eur J Nucl Med.* 2001;28 :651-668
22. KNOLL GF. Radiation Detection and Measurement third edition (photodiode). 1999;chap9:265-302
23. Knuuti MJ, Nuutila P, Ruotsalainen U et al. Euglycemic hyperinsulinemic clamp and oral glucose load in stimulating myocardial glucose utilization during positron emission tomography. *J Nucl Med.* 1992;33 :1255-1262
24. Kuhle W, Porenta G, Huang SC et al. Quantification of Regional Myocardial Blood Flow Using <sup>13</sup>N-ammonia and Reoriented Dynamic Positron Emission Tomographic Imaging. *Circulation.* 1992;86:1004-1017
25. Lapointe D, Cadorette J, Rodrigue S, Rouleau D, Lecomte R. A microvolumetric blood counter/sampler for metabolic PET imaging in small animals. *IEEE Trans Nucl Sci.* 1998;45:2195-2199
26. Lapointe D, Brasseur N, Cadorette J et al. High-resolution PET imaging for in-vivo monitoring of tumor response after photodynamic therapy in mice. *J Nucl Med.* 1999;40:876-882
27. Lear JL, Pratt JP. Real-time list-mode processing of gated cardiac blood pool examinations with forward-backward framing. *Eur J Nucl Med.* 1992;19:177-180
28. Lecomte R, Cadorette J, Rodrigue S et al. Initial results from the Sherbrooke avalanche photodiode positron tomograph. *IEEE Trans Nucl Sci.* 1996;43:1952-1957

29. Lewis JS, Wang M, Laforest R et al. Toxicity and dosimetry of  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-Y3-OCTREOTATE in rat model. *Int J Cancer*. 2001;94:873-877
30. Malik AB, Kaplan JE, SABA TM. Reference sample method for cardiac output and regional blood flow determinations in the rat. *J Appl Physiol*. 1976;40:472-475
31. Marriott CJ, Cadorette J, Lecomte R, Scasnar V, Rousseau J, van Lier JE. High-resolution PET imaging and quantitation of pharmaceutical biodistributions in a small animal using avalanche photodiode detectors. *J Nucl Med*. 1994;35:1390-1396
32. Melcher CL. Scintillation Crystals for PET. *J Nucl Med*. 2000;41:1051-1056
33. Muzik O, Beanlands RSB, Hutchins GD et al. Validation of Nitrogen-13-ammonia Tracer Kinetic Model for Quantification of Myocardial Blood Flow Using PET. *J Nucl Med*. 1993;34:83-91
34. Oshita A, Ohmori K, Yu Y et al. Myocardial blood flow measurements in rats with simple pulsing contrast echocardiography. *Ultrasound Med Biol*. 2002;28:459-466
35. Parker JA. Cardia nuclear medicine in monitoring patients with coronary heart disease. *Semin Nucl Med*. 2001;31 :223-237
36. Phelps ME, Hoffman EJ, Mullani NA, Ter-Pogossian MM. Application of annihilation coincidence detection to transaxial reconstruction tomography. *J Nucl Med*. 1975;16:210-224
37. Porenta G, Cherry S, Czernin J et al. Noninvasive determination of myocardial blood flow, oxygen consumption and efficiency in normal humans by carbon-11 acetate positron emission tomography imaging. *Eur J Nucl Med*. 1999;26 :1465-1474
38. Saha Gopal B. Fundamentals of Nuclear Pharmacy. fourth edition. Springer-Verlag New York USA. 1998:48-53

39. Sanci V, Houle S, DaSilva JN. No change in dopamine D1 receptor in vivo binding in rats after sub-chronic haloperidol treatment. *Can J Physiol Pharmacol.* 2002;80:36-41
40. Schelbert HR, Phelps ME, Huang SC et al. N-13 Ammonia as an Indicator of Myocardial Blood Flow. *Circulation.* 1981;6:1259-1272
41. Schrock GD, Kramer RL, Ferguson. Coronary flow by left atrial and left ventricular microsphere injection in the rat. *Am J Physiol.* 1990;259:H635-H638
42. Schwaiger M, Hicks R. The clinical role of metabolic imaging of the heart by positron emission tomography. *J Nucl Med.* 1991;32:565-578
43. Sciacca RR, Akinboboye O, Chou RL et al. Measurement of Myocardial Blood Flow with PET Using 1-<sup>11</sup>C-Acetate. *J Nucl Med.* 2001;42 :63-70
44. Selivanov VV, Lapointe D, Bentourkia M, Lecomte R. Cross-validation stopping rule for ML-EM reconstruction of dynamic PET series: Effect on image quality and quantitative accuracy. *IEEE Trans Nucl Sci.* 2001;48:883-889
45. Shah A, Schelbert HR, Schwaiger M et al. Measurement of Regional Myocardial Blood Flow With N-13 Ammonia and Positron-Emission Tomography in Intact Dogs. *J Am Coll Cardiol.* 1985;5:92-100
46. Sink JD, Wechsler AS, Pellom GL, Thompson WN. Effect of B-15 000 iopamidol, a new nonionic contrast agent, on cardiac function of the isolated rat heart. *Inves Radiol.* 1979;14:508-512
47. Slomka PJ, Hurwitz GA, Stephenson J, et al. Automated Alignment and Sizing of Myocardial Stress and Rest Scans to Three-Dimensional Normal Templates Using an Image Registration Algorithm. *J Nucl Med.* 1995;36 :1115-1112



48. Tiefenbacher CP, Tillmanns H, Niroomand F, Zimmermann R, Kubler W. Adaptation of myocardial blood flow to increased metabolic demand is not dependent on endothelial vasodilators in the rat heart. *Heart*. 1997;77:147-153
49. Tuma RF, Vasthare US, Irion GL et al. Consideration in use of microspheres for flow measurements in anesthetized rat. *Am J Physiol*. 1986;250:H137-H143
50. Turrkington TG. Introduction to PET Instrumentation. *J Nucl Med Technol*. 2001;29 :4-12
51. Wan SY, Ritman EL, Higgins WE. Multi-generational analysis and visualization of the vascular tree in 3D micro-CT images. *Comput Biol Med*. 2002;32:55-71
52. Wang X, Li F, SAID S. Measurement of regional myocardial blood flow in rats by unlabeled microspheres and coulter channelyzer. *Am J Physiol*. 1996;271:H1656-H1665
53. Wicker P, Tarazi RC. Coronary blood flow measurements with left atrial injection of microspheres in conscious rats. *Cardiovasc Res*. 1982;16:580-586
54. Wicker P, Tarazi RC. Improtance of injection site for coronary blood flow determinations by microspheres in rats. *Am J Physiol*. 1982;242:H94-H97
55. Wiesmann F, Ruff J, Engelhardt S et al. Dobutamine-stress magnetic resonance microimaging in mice. *Circ Res*. 2001;88:563-569
56. Wu JC, Inubishi M, Sundaresan G et al. Positron emission tomography imaging of cardiac reporter gene expression in living rats. *Circulation*. 2002;106:180-183
57. Wu MC, Tang HR, Gao DW et al. ECG-Gated Pinhole SPECT in mice with Millimeter Spatial Resolution. *IEEE Trans Nucl Sci*. 2000; 47:1218-1221

58. Zweier JL, Chzhan M, Samouilov A, Kuppusamy P. Electron paramagnetic resonance imaging of the rat heart. *Phys Med Biol.* 1998;43:1823-1835

## Glossaire des termes

**Artère** : Vaisseau sanguin à l'intérieur duquel le sang circule suivant un trajet limité, au départ, par un ventricule cardiaque et, à l'arrivée, par le début d'un réseau de capillaires sanguins.

**Biais** : Erreur qui affecte toutes les observations de façon identique, mais pas nécessairement de façon égale, et qui produit des résultats plus hauts ou plus bas que les valeurs réelles avec cohérence.

**Clairance sanguine** : Coefficient d'épuration plasmatique brute d'un corps

**Coefficient de variation** : Désigne le rapport entre l'écart type et la valeur moyenne d'une série de mesures d'exposition

**Coronaire** : Qui se rapporte aux vaisseaux artériels du cœur.

**Demi-vie radioactive** : Période nécessaire pour obtenir la moitié d'activité radioactive de l'élément  
**Fraction d'éjection** : pourcentage éjecté du volume diastolique lors d'une contraction cardiaque

**Dextrose** : Édulcorant nutritif, chimiquement semblable au glucose et fabriqué à partir du maïs.

**Diastole**: Période de la révolution cardiaque au cours de laquelle les cavités du cœur se remplissent de sang

**Électrocardiogramme** : Représentation graphique des signaux électriques émis par le cœur en fonction du temps.

**Glycémie** : Concentration de glucose mesurée dans le sang.

**Insuline** : C'est une hormone hypoglycémiante qui agit par augmentation de l'utilisation tissulaire du glucose.

**Intra-péritonéale** : Injection dans le péritoine

**Parasympathique**: Éléments du système nerveux végétatif qui freine la fréquence cardiaque

**Résolution spatiale** : Distance minimale entre deux sources de rayonnement ponctuelles que le système de détection est capable de séparer.

**Sympathique**: Élément du système nerveux végétatif. Dessert les muscles lisses et les glandes, stimule les endocrines, la circulation et la respiration, mais inhibe l'appareil digestif. Augmente la fréquence cardiaque lorsque stimulée.

**Systémique**: Qui se rapporte à la grande circulation ou aux cavités cardiaques gauches.

**Systole**: Période de la révolution cardiaque au cours de laquelle les cavités du cœur se contractent, entraînant ainsi l'éjection du sang.

**Volume de chasse** : Volume éjecté dans le système systémique lors d'une contraction cardiaque.

**Index**

$\beta^+$ .....	4, 10
<b>A</b>	
acétate.....	11, 45
activité myocardique .....	8
agents anesthésiant .....	19
ammoniaque .....	11, 14, 45, 46, 50
annihilation.....	10
artère circonflexe.....	22
artère coronaire droite .....	22
artère descendante antérieure .....	22
azote <sup>13</sup> .....	10
<b>B</b>	
bradycardie .....	20
<b>C</b>	
carbone <sup>11</sup> .....	10
courbe artérielle.....	52
cyclotron.....	4
<b>D</b>	
demi-vie.....	10
détection de seuil .....	44
dextrose .....	42
dynamique .....	25
<b>E</b>	
extravasation.....	20
<b>F</b>	
FDG.....	4, 11, 12, 42, 45
fluor <sup>18</sup> .....	10
fraction d'éjection .....	12, 29, 48
<b>I</b>	
infarctus .....	28
insuline .....	42
ischémie.....	28
isoflurane.....	20, 21, 44, 46
itératif ML-EM .....	33
<b>M</b>	
microsphères.....	52
mire cardiaque .....	44
mode liste .....	6

*O*

onde Q .....	31
--------------	----

*P*

parasympathique.....	19, 20
paroi antérieure.....	23
paroi latérale.....	23
paroi septale.....	23
perfusion.....	8, 14
photodiodes .....	5
physiologie cardiaque.....	19
positron.....	10
propofol .....	21
proton .....	4

*R*

radiotraceur.....	8
réorientation .....	24
repos/effort .....	28, 43, 50
réserve de vasodilatation coronarienne .....	21
résolution.....	5
rétroprojection filtrée.....	33

*S*

sympathique .....	19, 20
synchronisé.....	29, 30, 31, 43, 45
systémique.....	19, 21

*T*

tachycardie .....	19
télé-diastolique .....	29
télé-systolique.....	29
TEP animale .....	5

*V*

voies d'élimination.....	8
volume de chasse.....	29
volumique.....	27

**annexe 1 Protocole du mode Dynamique au  $^{13}\text{N-NH}_3$  (article1)  
Protocole : Imagerie cardiaque à l'ammoniaque**

**REPOS/EFFORT**

**Dobutamine ou Adénosine sous Propofol et Isoflurane  
(Injection avec tuyaux en «Y»).**

**Propofol**

- Matériel** :
- 2 seringues contenant 0,15 ml de Propofol 10 mg/ml
  - Solution de Dobutamine 100 ug/ml (10 ml total) dans saline (0,9% NaCl)
  - Solution d'adenosine 0,6mg/ml (10 ml total) dans saline (0,9% NaCl) (0.12mg/kg/min.)
  - 3 pompes à injection.
  - 2 seringues héparinées de 0,5 ml avec Papillon 23G Short (50 unités d'héparine/ml).
  - Bouchon pour le papillon, ouate et tampon d'alcool.
  - $^{13}\text{NH}_3$ .
  - 3 ml de Propofol 10 mg/ml dans seringue 3cc.
  - 1 «Y» (Volume mort petit embranchement  $\approx$  150ul ; grand embranchement  $\approx$  500ul)(voir figure : annexeA).

**Procédures** :

- 1) Faire le montage des tubes avec le «Y». Remplir le grand embranchement de Propofol (jusqu'au «Y») et le petit de saline héparinée.
- 2) Endormir le rat sous Isoflurane à 2% et 2 litres/min. d'oxygène.
- 3) Installation de 2 voies veineuses sur la queue.
- 4) Placer l'animal en position dorsale sur le lit de la caméra tout en continuant l'anesthésie sous Isoflurane.
- 5) Vérifier que la sonde et le saturomètre sont en place et fonctionnels.

- 6) Perfuser le Propofol à un débit de 0,0125 ml/min par tranche de 100 grammes de rat (pompe automatique #1) et arrêter l'Isoflurane de 3 à 5 minutes après le début de la perfusion. Utiliser l'embranchement long du «Y».
- 7) Attendre au moins 20 minutes pour obtenir un état stable.
- 8) Positionner l'animal pour que le cœur soit dans le champ de la caméra avec la sonde du Doppler (¼ pouce, 9 MHz)
- 9) Préparer la pompe à injection automatique #2 (régler sur 2 ml/min. et le volume administré; seringues de 0,5 ml; Débit de 2 ml/min pour NH<sub>3</sub>).
- 10) Installer une seringue de Propofol 0,15 ml sur le même bouchon d'injection que celui utilisé pour injecter l'ammoniaque.
- 11) Prélever 500 ul de <sup>13</sup>NH<sub>3</sub> avec une seringue
- 12) Mesurer et noter la dose.
- 13) Installer la seringue d'ammoniaque (0,5 ml) sur la pompe #2; fixer l'aiguille dans le bouchon d'injection de la ligne veineuse. Utiliser l'embranchement court du «Y».
- 14) Vérifier que l'animal est stable.

T = 0 minutes

- 15) Faire une acquisition dynamique de 10 minutes. Partir 30 secondes avant l'injection de <sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub>
- 16) Lancer l'injection de l'ammoniaque (pompe #2).
- 17) Dès que le <sup>13</sup>NH<sub>3</sub> est administré, injecter le Propofol 0,15ml manuellement en débit régulier sur 10 secondes (0,03 ml/sec).
- 18) Pendant l'acquisition, retirer la seringue de la pompe.
- 19) Compter l'activité restante d'ammoniaque.
- 20) Installer la seringue de Dobutamine (1,0 ml) sur la pompe #3; Fixer l'aiguille du papillon dans le bouchon d'injection de la ligne veineuse (Régler la pompe à la minute pour 13 minutes, débit selon la table en annexe B).
- 21) *Installer la seringue d'adénosine (1,0 ml) sur la pompe #3; Fixer l'aiguille du papillon dans le bouchon d'injection de la ligne veineuse (Régler la pompe à 0.115mg/kg/min)*

T = 30 minutes; Administration de la Dobutamine et de l'Adénosine:

22) Lancer l'injection du stimulant cardiaque

23) Fixer une seringue de Propofol 0,15 ml sur le même bouchon que celui de l'ammoniaque.

24) Fixer la seringue d'ammoniaque (0,5 ml, sur la pompe #2, débit à 2 ml/min) et fixer l'aiguille du papillon dans le bouchon d'injection de la ligne veineuse.

T = 29 minutes : Deuxième dynamique à l'ammoniaque

25) Faire une acquisition dynamique de 10 minutes 30 secondes avant l'injection de  $^{13}\text{N-NH}_3$ .

26) Lancer l'injection de l'ammoniaque (pompe #2) 9 minutes après le début de l'injection de la dobutamine (voir annexe B).

ou *Lancer l'injection de l'ammoniaque (pompe #2) 4 minutes après le début de l'injection de l'adénosine*

27) Dès que le  $^{13}\text{NH}_3$  est administré, injecter le propofol 0,15 ml manuellement en débit régulier sur 10 secondes (0,03 ml/sec).

28) Arrêter l'infusion de dobutamine 5 minutes post injection d' $\text{NH}_3$

ou *Arrêter l'infusion d'adénosine 2 minutes post injection d' $\text{NH}_3$*

29) Pendant l'acquisition, retirer la seringue d'ammoniaque de la pompe.

30) Compter l'activité restante d'ammoniaque.

Fin de l'acquisition dynamique.

Fin de la procédure d'imagerie

31) Retirer l'animal de la caméra et procéder à la phase de réveil.

32) Nettoyer le lit de la caméra et les sondes biologiques.

33) Regrouper toute l'information dans un même fichier, noter les noms des fichiers électroniques.



**Isoflurane**

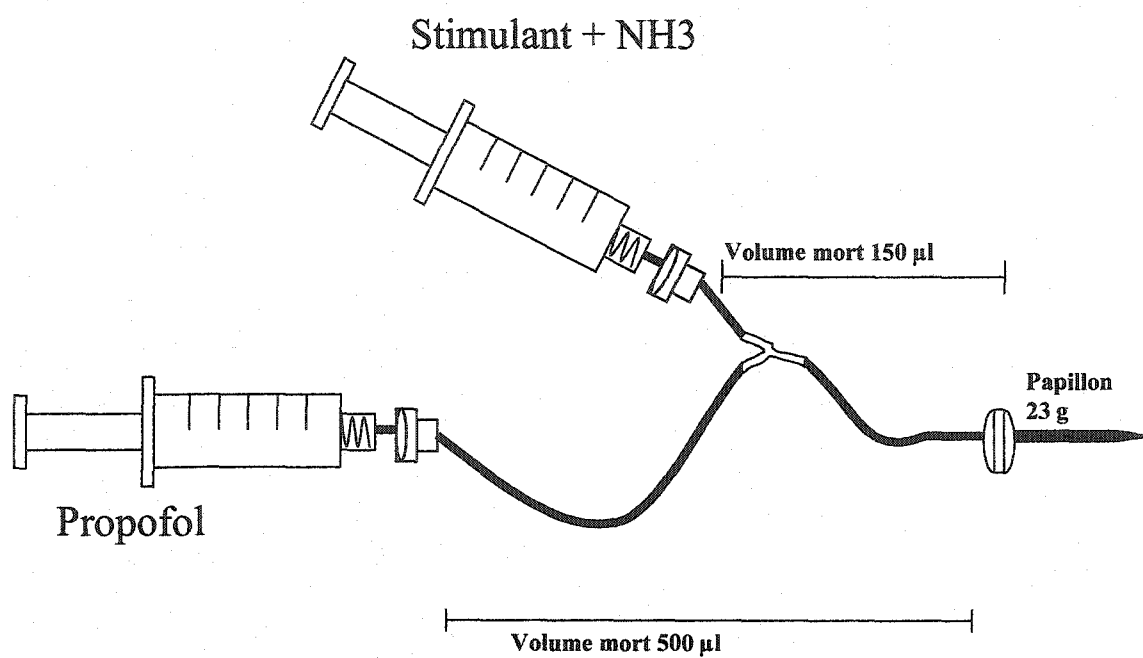
Remplacer l'injection de Propofol par l'injection de saline physiologique.

**N.B. : Valide lors de comparaison avec le propofol**

**Sinon**

Prendre la grande distance pour l'injection du stimulant cardiaque pharmacologique

## Annexe A



## Annexe B (exemple typique Dobutamine, Propofol)

Volumes injectés (estimé)

## Identification

Rat	?
Statut	normal
Poids	?
no	?

Volume total injecté =

1000 (NH3)

2100 (propofol)

660 (dobut.)

**3760 ul (total)**

## Volumes d'ammoniac et de Propofol

Produit injecté	volume (ul)	Flush Propofol (ul)	Volume total (ul)
Ammoniac (repos)	500	150	650
Ammoniac (effort)	500	150	650
Total	1000	300	1300

## Propofol :

Débit de  
ml/minTemps  
minutes

0,04

45 (Temps estimé)

Volume total =

1,80

## Volume de Dobutamine:

	Concentration	de	100	ug/ml	
Temps (minutes)	dose (ug)		débit ul/min		Débit ml/
0	2,0		20,0		0,02
1	2,0		20,0		0,02
2	2,0		20,0		0,02
3	3,0		30,0		0,03
4	3,0		30,0		0,03
5	6,0		60,0		0,06
6	6,0		60,0		0,06
7	6,0		60,0		0,06
8	6,0		60,0		0,06
9	6,0		60,0		0,06
10	6,0		60,0		0,06
11	6,0		60,0		0,06
12	6,0		60,0		0,06
13	6,0		60,0		0,06
Total	66,00		660,00		

Annexe 2 Protocole du mode Synchronisé au  $^{18}\text{F}$ -FDG (article2)

<b>Protocole expérimental 13 :</b> <b>Imagerie cardiaque au FDG</b> (Version : 1.6; Date : 20 septembre 2001)		
But:	métabolisme myocardique et fonction ventriculaire gauche	
Protocole No:	Études cardiaques à l'aide de la TEP ( #087-00 )	
Émis par:	Étienne Croteau	28/05/2001

**MATÉRIEL :**

√

1. Vaporisateur à isoflurane
2. Isoflurane pour plus de 2 heures d'anesthésie (remplir le vaporisateur au besoin)
3. 2 Pompes à injection
4. 1 Seringue (1ml) contenant 0.35 ml de saline physiologique (NaCl 0,9 %) et 1 papillon 27G
5. 1 Seringue héparinée de 0.5 ml avec Papillon 23 ou 25G Short (50 unités d'héparine/cc)
6. Bouchon pour le papillon + ouate + tampons d'alcool + diachylon
7. Tondeuse (rasoir), électrocardiogramme et saturomètre
8. Crème conductrice et lubrifiant oculaire
9. Seringue de 1ml pour l'injection de FDG
10.  $^{18}\text{F}$ -FDG ( $\pm 5$  mCi)

**PROCÉDURES :**

√

**[Hrs -0 :30]**

- 1) Peser le rat et noter toute anomalie de son état de santé.
- 2) Endormir le rat sous Isoflurane à 2 % et 1 litre/min d'oxygène.
- 3) Raser le rat au niveau thoracique.
- 4) Installer une ligne veineuse dans la veine caudale.
- 5) Prendre la glycémie du rat et noter l'heure.
- 6) Placer l'animal en décubitus dorsal sur le lit de la caméra TEP.
- 7) Installer la sonde rectale, les électrodes de l'ECG et le saturomètre et vérifier qu'ils soient fonctionnels.
- 8) Positionner l'animal pour que le cœur soit dans le champ de la caméra avec la sonde du Doppler (¼ pouce, 9 MHz)
- 9) Préparer les deux pompes à injection automatique (volume de 0.5 ml et 0.35 débit de 2 ml/min)
- 10) Vérifier que l'animal est stable et noter les paramètres vitaux.

**[ Hrs :00] FDG (Injection FDG) :**

- 11) Mesurer et noter la dose FDG: DOSE\_\_\_\_\_Heure\_\_\_\_\_(PRINT)
- 12) Installer la seringue de FDG (0.5 ml, compléter avec de la saline si nécessaire) sur la **pompe #1**; (débit de 2 ml/min.); fixer l'aiguille de la seringue dans le bouchon d'injection de la ligne veineuse.
- 13) Aussitôt l'injection du FDG terminée, lancer l'injection du salin.
- 14) Noter les paramètres vitaux.
- 15) Retirer les seringues des pompes ainsi que le papillon de la ligne veineuse.
- 16) Compter l'activité résiduelle de FDG de la seringue et du papillon:

DOSE\_\_\_\_\_Heure\_\_\_\_\_(PRINT)

[ Hrs 30min.] FDG (mesure volume avec synchronisation cardiaque):

- 17) Faire une acquisition de positionnement de façon à ce que le cœur soit centré
- 18) Préparer le programme d'acquisition de volume (3 positions de lit en double échantillonnage axial, 10 min/position, synchronisation cardiaque).
- 19) Préparer le programme d'acquisition de volume synchronisé
- 20) Démarrer une première acquisition de volume (30 min).
- 21) Démarrer une seconde acquisition de volume (30 min).

**Pendant l'acquisition:**

- 22) Noter les paramètres vitaux.

**[ Hrs 2 :00] FIN DE LA PROCÉDURE D'IMAGERIE FDG SYNCHRONISÉE**

**FIN DE LA SÉANCE D'IMAGERIE**

- 23) Retirer l'animal de la caméra et procéder à la phase de réveil.
- 24) Nettoyer le lit de la caméra, les sondes biologiques et les pinces de l'ECG.
- 25) Imprimer et sauvegarder le fichier Excel d'anesthésie.
- 26) Reconstruire les images
- 27) Regrouper toute l'information relative au scan et constituer un dossier incluant:
  - L'identification de l'animal
  - Les données relatives à l'acquisition + signes vitaux de l'animal
  - Les numéros de référence d'acquisitions TEP et d'images reconstruites
  - Une impression noir & blanc des images reconstruites
  - Sauvegarde de toutes les données sur CD-ROM

.....